TABLETTIEN SOVELTUVUUS KONEELLISEEN ANNOSJAKELUUN

Iida Palttala
Pro gradu
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmasian teknologian osasto

Joulukuu 2010

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta – Fakultet – Faculty	Osasto – Sektion – Department
Farmasian tiedekunta	Farmasian teknologia

Tekijä – Författare – Author
Iida Palttala

Työn nimi – Arbetets titel – Title
Tablettien soveltuvuus annosjakeluun

Oppiaine – Läroämne – Subject
Farmasian teknologia

Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Pro gradu	Joulukuu 2010	79 s. + liitteet (6 s.)

Tiivistelmä – Referat – Abstract
Koneellinen annosjakelu on kasvava lääkehuollon osa-alue, jossa lääkkeet pakataan koneellisesti pieniin annoskertakohtaisiin pusseihin kahden viikon erissä. Aikaisemmin lääkevalmisteiden soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun ei ole systemaattisesti tutkittu. Tutkimus tehtiin yhteistyössä Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikön kanssa ja sen tavoitteena oli määrittää annosjakeluprosessin kannalta optimaaliset ominaisuudet annosjaeltavalle tabletille rikkoutumisten ja siirtymien vähentämiseksi. Rikkoutuminen on lääkevalmisteen murentumista, puolittumista tai muuta rikkoutumista annosjakelun aikana. Siirtymä on lääkevalmisteen jakelu väärään annospussiin. Prosentuaalisesti rikkoutumisia ja siirtymiä on jakelumäärästä hyvin vähän, mutta määrällisesti paljon ja koko ajan enemmän koneellisen annosjakelun yleistyessä. Rikkoutumiset ja siirtymät aiheuttavat paljon lisätyötä pussien korjaamisen takia, joten niiden määrää on pyrittävä vähentämään. Lisäksi tavoitteena oli selvittää lääkkeiden valmistajilta kysyttävissä olevat asiat lääkevalmisteiden ominaisuuksista ja säilyvyydestä, jotta voitaisiin päätellä valmisteen soveltuvuus koneelliseen annosjakeluun kirjallisen tiedon perusteella. Tutkimuksen tulosten perusteella rikkoutumisten ja siirtymien vähentämiseksi optimaalinen tablettivalmiste annosjakeluun on pienehkö tai keskisuuri, päällystetty, luja ja jakouurteeton ja optimaalinen ilman suhteellinen kosteustaso annosjakeluyksikön tuotantotiloissa olisi noin 30 – 40 %. Lääkkeiden valmistajilta kysyttäviä seikkoja ovat koon, päällysteen, murtolujuuden ja jakouurteen lisäksi valmisteen säilyvyys alkuperäispakkauksen ulkopuolella sekä valmisteen valo-, lämpö- ja kosteusherkkyys.

Rikkoutumisten ja siirtymien lisäksi tutkittiin myös kosteusherkän asetyylisalisyylihappovalmisteen (Disperin 100 mg) säilyvyyttä 25 °C ja 60 % RH olosuhteissa, koska tuotantotilojen ilman kosteustasoa ei ole säädelty. Säilyvyystutkimuksen kesto oli neljä viikkoa. Se on riittävä, koska se on enimmäisaika, jonka tabletit ovat annosjakeluprosessin yhteydessä pois alkuperäispakkauksestaan ennen käyttöä. Tabletteja säilytettiin avoimessa alkuperäispakkauksessa (purkki), suljetussa alkuperäispakkauksessa, annosjakelukoneen kasetissa ja kahdessa erilaisessa annospussissa (uusi ja käytössä oleva materiaali). Tulosten mukaan annosjakelukoneen kasetti suojaa kosteudelta yhtä huonosti kuin avoin purkki. Uusi pussimateriaali sen sijaan suojaa kosteudelta paremmin kuin tällä hetkellä käytössä oleva materiaali. Raman -spektroskopiamittausten perusteella asetyylisalisyylihappotableteissa ei ehdi neljän viikon seurannan aikana tapahtua asetyylisalisyylihapon hajoamista salisyylihapoksi. Kosteus heikentää tablettien murtolujuutta, mikä saattaa aiheuttaa enemmän rikkoutumisia. Kosteustaso olisi hyvä olla säädettävissä vakioksi tuotantotiloissa tai purkaa tabletit kasetteihin mahdollisimman lähellä jakelua rikkoutumisten ehkäisemiseksi, etenkin ilman kosteustason ollessa korkea.

Lisäksi tutkittiin lääkevalmisteen lämpöherkkyyttä koska annosjakelukoneen saumauslaite altistaa annospussit noin 75 °C lämmölle, jos annosjakelukone pysäytetään kesken työn. Tutkimus tehtiin XRPD:llä, jolla voidaan säätää näytteen lämpötilaa. Lämpöherkkyystutkimusten perusteella 75 °C lämpö ei ehdi tunnin aikana aiheuttaa muutoksia karbamatsepiinitabletissa (Neurotol 200 mg). Tuloksista selvisi, että tutkitun valmisteen sisältämä karbamatsepiini ei kuitenkaan ole lämpöherkin muoto, joten muita lämpöherkkiä lääkevalmisteita tulisi tutkia lisätiedon saamiseksi lämmön vaikutuksista.

Avainsanat – Nyckelord – Keywords
koneellinen annosjakelu, tabletit, säilyvyys, kosteusherkkyys, lämpöherkkyys

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited
Farmasian tiedekunta, Farmasian teknologian osasto

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information
Ohjaajat: Outi Honkanen, Jyrki Heinämäki

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta – Fakultet – Faculty	Osasto – Sektion – Department
Faculty of pharmacy	Pharmaceutical technology

Tekijä – Författare – Author
Iida Palttala

Työn nimi – Arbetets titel – Title
Suitability of tablets for automated dose dispensing

Oppiaine – Läroämne – Subject
Pharmaceutical technology

Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Master thesis	December 2010	79 p. + annexes (6 p.)

Tiivistelmä – Referat – Abstract

Automated dose dispensing is an increasing field in which medicines are packaged mechanically into small one-dose pouches in portions of two weeks. Suitability of tablets for automated dose dispensing has not been researched systematically earlier. The study was made in collaboration with the dose dispensing unit of Espoonlahti pharmacy. The aim of the study was to define optimal characteristics for an automatically dispensed tablet from a viewpoint of the dose dispensing process to reduce breakings and transitions. Breaking means that tablet crumbles, splits up or breaks up otherwise during mechanical dose dispensing process. Transition means that tablet is dispensed in a wrong dose pouch. Percentually breakings and transitions occur very little, but quantitatively plenty and increasingly when automated dose dispensing is becoming more common. Breakings and transitions cause plenty extra work because of correcting pouches, so their amount should be aimed to reduce. In addition, the aim is to find out matters to enquire from the manufacturers of medicines that would help concluding whether a product is suitable for automated dose dispensing based on written information. Results of the study indicate that to reduce breakings and transitions, an optimal tablet product for dose dispensing is rather small or middle sized, coated, strong and without a breakline and the optimal relative humidity of air in the product room of dose dispensing unit would be around 30 – 40 %. Matters to enquire from the manufacturers of medicines besides size, coating, breaking strength and breakline are stability of the product outside of its original package and light, heat and moisture sensitiveness of the product.

Besides breakings and transitions, also stability of a moisture sensitive acetylsalicylic acid product (Disperin 100 mg) was investigated in 25 °C/60 % RH because air humidity in the product room is not adjustable. Duration of the test was four weeks. It is enough since it is the maximum time that tablets are outside their original packages during drug dispensing process before use. Tablets were kept in opened original container (bottle), in closed original container, in cassette of dispensing machine and in two different dose pouches (new material and the one in use). According to the results, cassettes are protecting tablets from moisture as poorly as an opened bottle. Instead, new pouch material protects tablets better than the material in use. Results of Raman spectroscopy measurements indicate no change in acetylsalicylic acid to salicylic acid during four weeks test. Moisture affects to tablets by decreasing breaking strength, which may cause more breakings. Air humidity should be adjusted in product rooms or tablets should be unpacked into cassettes as near operating the machine as possible to prevent breakings. Especially when air humidity is high.

Among others, a heat sensitive drug product was researched because of the seaming unit of dose dispensing machine which is radiating heat of about 75 °C to pouches if machine is pulled over in the middle of work. Study was performed with variable temperature XRPD. Results of the study of heat sensitiveness indicate that 75 °C for 60 minutes doesn´t induce changes in carbamazepine tablet (Neurotol 200 mg). However, results of the study reveal that researched product did not contain the most heat sensitive form of carbamazepine, so other heat sensitive drug products should be examined to get more information about effects of heat.

Avainsanat – Nyckelord – Keywords
automated dose dispensing, tablet, stability, moisture sensitiveness, heat sensitiveness

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited
Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical technology

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information
Supervisors: Outi Honkanen, Jyrki Heinämäki

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ
1 JOHDANTO 1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS 3
2.1 Koneellinen annosjakelu 3
2.1.1 Koneellisen annosjakelun edut 4
2.1.2 Koneellisen annosjakelun toteutus 6
2.1.3 Soveltuvat valmisteet 7
2.1.4 Kehitys ja lainsäädäntö Suomessa ja muualla maailmassa 8
2.2 Annosjakeluprosessi ja laitteet 11
2.2.1 Annosjakelukone 11
2.2.2 Tarkastuskone 13
2.2.3 Annosjakelukoneen kasetit ja roottorit 14
2.3 Tuotanto-ongelmien paikantamis- ja ratkaisumenetelmät (”Troubleshooting”) 17
2.3.1 Yleistä 17
2.3.2 ”Troubleshooting” koneellisessa annosjakelussa 19
2.4 Valmisteiden säilyvyys koneellisessa annosjakelussa 22
2.4.1 Annospussit 26
2.4.2 Kosteuden vaikutus 27
2.4.3 Lämmön vaikutus 29
3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET 30
4 AINEET JA MENETELMÄT 32
4.1 Tutkittavien valmisteiden valinta 32
4.2 Tablettien ominaisuuksien vertailu 37
4.3 Säilyvyystutkimus 39
4.4 Lämpöherkän lääkeaineen tutkiminen 43
5 TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU 44
5.1 Annospussien korjausraportit ja tablettien ominaisuudet 44
5.1.1 Eniten ja vähiten rikkoutuneet tabletit 44
5.1.2 Eniten ja vähiten siirtyneet tabletit 52
5.1.3 Tarjotinjakelu 58

5.2 Säilyvyystutkimus 60
5.2.1 Mittaustulokset 60
5.2.2 Raman -spektrometrimittaukset 64
5.3 Lämpöherkän lääkeaineen tutkiminen 66
5.4 Pohdinta 67
6 YHTEENVETO 72
KIRJALLISUUSLUETTELO 74

LIITTEET

LIITE 1 Rikkoutumisten määrät ja prosentuaaliset osuudet kokonaisjakelumäärästä (6kk)
LIITE 2 Siirtymien määrät ja prosentuaaliset osuudet kokonaisjakelumäärästä (6 kk)
LIITE 3 Tarjotinjakelun rikkoutumisten ja siirtymien määrät
LIITE 4 Säilyvyystutkimuksen tulokset
LIITE 5 Säilyvyystutkimuksen tulosten tilastollinen vertailu (2 s.)

1 JOHDANTO

Suomessa lääkkeiden koneellinen annosjakelu on voimakkaasti kasvamassa oleva lääkehuollon osa-alue. Koneellinen annosjakelu on kehitetty nopeamman ja turvallisemman lääkejakelun tarpeisiin muun muassa lisääntyneen dosettien käytön myötä (Kahra ja Marttila-Lehto 1991; Saikkonen 2003; Viikilä 2009; Björkholm 2010). Vanhusten keskimääräinen lääkemäärä on kasvanut (Linjakumpu ym. 2002) ja heidän on vaikeampi hallita lääkkeiden oikeaa käyttöä. Koneellisessa annosjakelussa lääkkeet pussitetaan annoskertakohtaisesti, joten potilaan täytyy muistaa vain ottaa pussissa olevat lääkkeet pussiin painettuna ajankohtana.

Lääkkeiden soveltuvuus on ongelmana sekä manuaalisessa dosettijakelussa että koneellisessa annosjakelussa. Valmistajat eivät ole tutkineet lääkevalmisteiden säilyvyyttä alkuperäispakkauksen ulkopuolella myyntilupaa hakiessa, sillä viranomaiset vaativat säilyvyyskokeet vain siinä pakkauksessa, jossa ne markkinoidaan ja jaellaan (ICH Guideline Q1A(R2) 2003). Joitakin tutkimuksia on tehty lääkevalmisteiden säilyvyydestä doseteissa (Church ja Smith 2006; Chan ym. 2007; Glass ym. 2009b; Donyai 2010), mutta koneellisesta annosjakelusta tällaisia tutkimuksia ei löydy yhtäkään. Koneelliseen annosjakeluun liittyvät tutkimukset on tehty lähinnä sen kustannusvaikutuksista (esim. Medicin på kredit och i påse 2001; Saikkonen 2003) ja potilaiden ja hoitotyöntekijöiden kokemuksista annosjakelusta sekä esimerkiksi annosjakelun vaikutuksesta hoitomyöntyvyyteen (Larsen ja Haugbølle 2007; Nakai ym. 2007; Herborg ym. 2008; Viikilä 2009; Björkholm 2010).

Aikaisemmin tablettien ja kapseleiden soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun ei ole systemaattisesti tutkittu säilyvyyden eikä tabletin ominaisuuksien kannalta. Huonosti soveltuvat valmisteet on vaihdettu vastaaviin, paremmin annosjakelulaitteessa toimiviin valmisteisiin. Tälle kokemuspohjaiselle lähestymistavalle olisi syytä kehittää rationaalisempi tapa tutkia lääkevalmisteen soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun, mikä on tämän pro gradu -tutkielman tavoite. Työn kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella annosjakelusta löytyvää kirjallisuutta, pohtia ”troubleshootingia” eli ongelman ratkaisua annosjakelussa ja annosjakeluun liittyviä säilyvyysongelmia.

Kokeellisen osuuden tavoitteena oli selvittää optimaaliset ominaisuudet annosjaeltavalle tabletille, jotta annosjakeluprosessissa tapahtuisi mahdollisimman vähän tablettien rikkoutumisia tai siirtymiä. Siirtymä tarkoittaa lääkevalmisteen päätymistä väärään annospussiin jakelun aikana. Olosuhteiden vaikutuksia ja mahdollisia toimenpiteitä rikkoutumisten ja siirtymien vähentämiseksi pohdittiin myös. Kokeellinen osuus keskittyi tablettivalmisteisiin, joten kapseleita tulisi tutkia myöhemmin erikseen. Rikkoutumisten ja siirtymien lisäksi tutkittiin kosteusherkän valmisteen säilyvyyttä kosteissa olosuhteissa ja kuumuuden vaikutusta lämpöherkkään lääkevalmisteeseen. Pro gradu -työn tuloksena pyritään selvittämään lääkkeiden valmistajilta kysyttävissä olevat tiedot lääkevalmisteiden ominaisuuksista, joiden perusteella voidaan arvioida valmisteiden soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun kirjallisen tiedon perusteella.

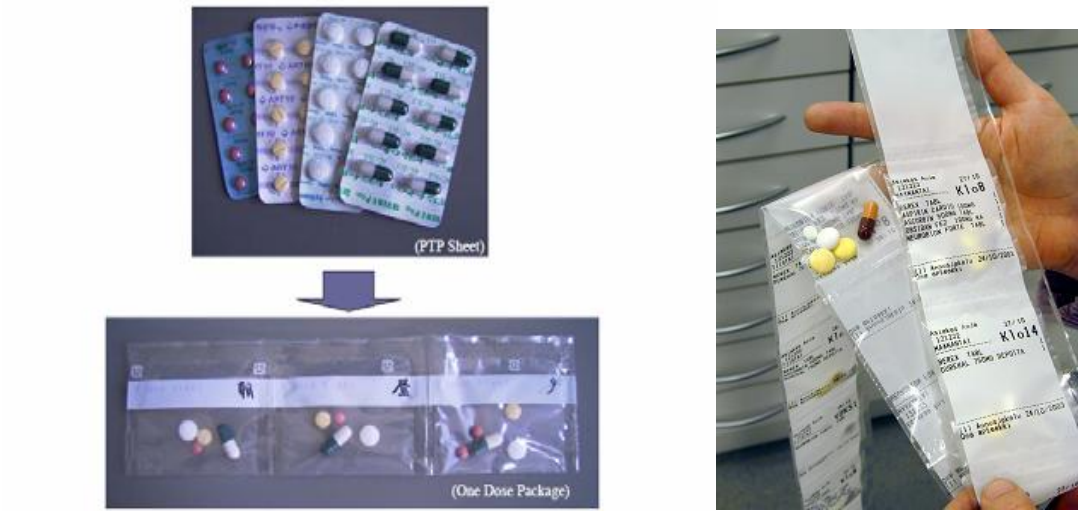
Aloite tutkimuksen tekemiselle tuli Espoonlahden apteekin annosjakeluyksiköltä. Tartuin aiheeseen, koska se on ajankohtainen ja sen tulokset antavat tärkeää tietoa annosjakeluyksikölle. Lääkevalmisteiden säilyvyys alkuperäispakkauksen ulkopuolella ei tällä hetkellä ole viranomaisten vaatimaa tietoa, mutta annosjakelun yleistyessä sitä olisi tärkeää tutkia. Lääkeala on hyvin tiukasti säännösteltyä, jotta kaikkien lääkkeenvalmistuksen ja -jakelun prosessien voidaan varmistua tuottavan turvallista lääkehoitoa potilaille. Säilyvyyden lisäksi lääkevalmisteiden soveltuvuutta annosjakeluun ei ole tutkittu muiltakaan osin. Tabletin koko, murtolujuus ja muut tekniset ominaisuudet saattavat vaikuttaa sen alttiuteen rikkoutua tai siirtyä annosjakeluprosessin aikana. Tämä tutkimus antaa tärkeää tietoa erilaisten tablettien ominaisuuksien vaikutuksesta koneelliseen annosjakeluun soveltuvuuteen. Tutkimuksen tekeminen on mielekästä, kun se antaa tärkeää ja hyödynnettävää tietoa.

Pro-gradu -työ tehtiin Espoon 9. Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikölle yhteistyössä Helsingin yliopiston Farmasian tiedekunnan farmasian teknologian osaston kanssa. Työn ohjaajina toimivat proviisori, FaT Outi Honkanen Espoonlahden apteekin annosjakeluyksiköstä ja yliopistonlehtori, dosentti Jyrki Heinämäki Helsingin yliopistolta.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Koneellinen annosjakelu

Annosjakelu on usean lääkevalmisteen jakamista yksittäisiin annospakkauksiin annoskertakohtaisesti (Nakai ym. 2009) (Kuva 1). Annosjakelun myötä lääkkeiden käyttäjä voi ottaa kunkin eri annosteluajankohdan lääkkeet helposti kerralla. Koneellinen annosjakelu on lääkkeiden jakelua sitä helpottamaan kehitetyn automaattisen jakelulaitteen avulla. Jakelukone pakkaa kunkin annosteluajankohdan lääkkeet yhteen noin 6,5 x 6,5 cm kokoiseen pussiin. Yhdelle ottoajankohdalle voi olla myös useampi pussi, jos kaikki saman ottoajankohdan lääkkeet eivät mahdu yhteen pussiin. Pussit ovat toisissaan kiinni aikajärjestyksessä pussinauhana. Pussinauha voidaan pakata koteloon, josta on helppo ottaa seuraava annospussi annosteluajankohtana. Koneellista jakelua käytetään erityisesti sairaaloissa ja yhä enenevissä määrin myös avohoidon, esimerkiksi kotisairaanhoidon asiakkaille. Sairaaloissa voi olla omia annosjakelulaitteita. Avoapteekit tarjoavat asiakkailleen annosjakelupalvelua teettämällä sen sopimusvalmistuksena toisessa apteekissa (Saikkonen 2003). Tällä hetkellä sopimusvalmistajina toimii Suomessa kaksi apteekkia, Espoon 9. Espoonlahden apteekki ja Helsingin 61. Ruoholahden apteekki. Näillä apteekeilla on erilliset annosjakeluyksiköt.



Kuva 1. Esimerkki annospakkauksesta ja pussinauhasta (Nakai ym. 2009; Suomen Apteekkariliitto 2010)

2.1.1 Koneellisen annosjakelun edut

Koneellinen annosjakelu on manuaalista (esimerkiksi dosetteihin) jakelua nopeampi, turvallisempi ja hygieenisempi tapa jakaa lääkkeitä (mm. Kahra ja Marttila-Lehto 1991; Klein ym. 1994; Medicin på kredit och i påse 2001; Saikkonen 2003; Viikilä 2009; Björkholm 2010). Kone tekee jakelussa vähemmän virheitä kuin ihminen manuaalijakelussa. Manuaalisessa jakelussa virheet ovat yleisiä, jopa joka viidennessä jaellussa annoksessa saattaa olla virhe (Barker ym. 2002). Yleisimmät virheet manuaalisessa annostelussa ovat väärään aikaan annostelu ja annostelematta jättäminen. Esimerkiksi Ruotsissa koneellisen annosjakelun virhefrekvenssi on vain 5-6 virhettä miljoonaa jaeltua tablettia kohti (Medicin på kredit och i påse 2001).

Ennen koneellisen jakelun käyttöönottoa jokaisen asiakkaan lääkitys tarkastetaan (Saikkonen 2003). Apteekki ja hoitava lääkäri tekevät lääkehoidon tarkastuksen yhteistyönä. Tarkastuksen myötä turhat ja päällekkäiset lääkitykset poistetaan ja harkitaan jokaisen lääkityksen tarpeellisuus. Lisäksi lääkkeiden mahdolliset yhteisvaikutukset tarkastetaan. Nämä toimenpiteet tekevät lääkehoidosta turvallisempaa.

Annosjakelua on alettu kehittää erityisesti vanhusten lääkehuoltoa helpottamaan. Vanhuksilla on usein monia lääkkeitä käytössä (Linjakumpu ym. 2002). Lääkkeiden ottaminen ja ottamisen muistaminen on vanhuksille vaikeaa ja he tarvitsevat siinä apua (Nakai ym. 2009). Annospusseista omaisten tai kotihoitohenkilökunnan on helppo seurata lääkkeiden käyttöä, eli onko lääkkeet otettu (Saikkonen 2003; Herbørg ym. 2008; Nakai ym. 2009; Björkholm 2010). Lääkeannosten ottamisen muistaminen etenkin oikeaan aikaan on monille ongelma (Saikkonen 2003; Donyai 2010). Koneellisen annosjakelun myötä voidaan varmistua kaikkien lääkkeiden ottamisesta, kunhan pussi otetaan siihen merkittynä kellonaikana. Tähän on kehitetty avuksi erilaisia hälyttäviä laitteita. Vanhusten näkökyky usein heikkenee iän myötä. Annosjakeluasiakkailla useiden lääkepakettien käsittely vähenee ja siten vähenee myös riski mennä sekaisin eri valmisteiden välillä tai unohtaa jonkin valmisteen ottaminen. Tämä kasvattaa vanhusten hoitomyöntyvyyttä.

Lisäksi koneellinen annosjakelu voi kasvattaa hoitomyöntyvyyttä verrattuna dosetteihin, sillä dosettien avaaminen voi olla joillekin vanhuksille hankalaa (Nunney ja Reynor 2001). Toisaalta Vaasan kotihoidon ja palveluasumisen työntekijöiden kokemusten mukaan annospussien avaaminen on hankalaa (Björkholm 2010). Kyselyn mukaan pussit aukeavat herkästi ja tabletit saattavat pudota. Tämä kuitenkin todennäköisesti johtuu väärästä pussin avaamistavasta. Oikeaan avaamistapaan kouluttamalla pussien avaamista voitaisiin pitää helpompana kuin dosettien käyttöä. Toisaalta pussit koettiin parempana säilytysmuotona dosettien aukeamisvaaran takia (Björkholm 2010). Viikilän tutkimuksen (2009) mukaan Pyhäjärven kaupungin kotihoidon asiakkaat sen sijaan kokivat annospussien avaamisen helpoksi. Saksia käytettiin usein apuna avaamisessa. Palvelutalon hoitohenkilöstö kuitenkin koki ongelmia pussien avaamisessa kuten Vaasan hoitohenkilöstökin. Lappeenrannassa koneellisen annosjakelun aloittamisesta tehdyssä tutkimuksessa osa palvelutalon työntekijöistä koki pussit myös liian helposti repeäviksi (Tuomaala 2004).

Koneellisella annosjakelulla pyritään vähentämään lääkekuluja (Medicin på kredit och i påse 2001; Saikkonen 2003; Suomen Apteekkariliitto 2006). Säästöt syntyvät turhien lääkeostojen vähentymisestä lääkitysmuutosten yhteydessä. Hukkaan menee enintään kahden viikon lääkkeet, eikä kotiin kerry suuria määriä käyttämättömiä, turhia lääkkeitä (Saikkonen 2003; Suomen Apteekkariliitto 2006; Björkholm 2010). Koneellisessa annosjakelussa käytetään suurimpia, edullisimpia pakkauskokoja, jolloin lääkkeiden yksikköhinnat ovat pienemmät. Suuria pakkauksia käytettäessä asiakkaat saavat myös todennäköisemmin Kelan korvauksen lääkkeistään (myös pienestä lääkemäärästä), kuin jos he ostaisivat pienen pakkauksen apteekista (Saikkonen 2003). Lääkityksen tarkastuksen myötä asiakkaalta poistetut lääkitykset saattavat alentaa asiakkaan lääkekustannuksia. Vähintään kuutta eri annosjaeltavaa lääkettä käyttävät yli 75-vuotiaat asiakkaat saavat myös annosjakelupalkkiosta Kelan korvausta (Sairausvakuutuslaki 5 luku 10 §). Annosjakelupalkkion myötä joidenkin asiakkaiden lääkekustannukset voivat kohota, etenkin jos käytössä oleviin lääkkeisiin ei ole tehty muutoksia (Saikkonen 2003). Muutoksia lääkitykseen on joillekin asiakkaille saatettu joutua tekemään annosjakelukoneiden rajallisen valikoiman tai puolikkaiden tablettien kokonaisiksi vaihtamisen vuoksi myös siten, että lääkkeiden kustannukset kasvavat.

Annosjakelusta syntyvät kustannussäästöt ovat siis keskimääräisiä, ja kaikki asiakkaat eivät siitä hyödy rahallisesti. Viikilän (2009) mukaan vanhukset kokevat palvelun kuitenkin niin hyväksi, että ovat valmiita maksamaan siitä ylimääräistä. Koneellinen annosjakelu säästää myös hoitohenkilökunnan lääkehuoltoon käyttämää aikaa sairaaloissa, palvelutaloissa ja kotisairaanhoidossa, kun manuaalinen jakelu jää työtehtävistä pois (Kahra ja Marttila-Lehto 1991; Medicin på kredit och i påse 2001; Viikilä 2009; Björkholm 2010).

2.1.2 Koneellisen annosjakelun toteutus

Koneellisessa annosjakelussa jaetaan kullekin asiakkaalle kerralla yleensä kahden viikon lääkkeet pieniin muovisiin annoskertakohtaisiin pusseihin (Saikkonen 2003; Suomen Apteekkariliitto 2006). Pussit on eritelty jokaiselle lääkkeenottokerralle erikseen siten, että esimerkiksi aamun, iltapäivän ja illan lääkkeet ovat omassa pussissaan. Yhteen pussiin annostellaan enintään 8 eri valmistetta (Suominen R ja Honkanen O, henkilökohtainen tiedonanto 15.12.2009). Jokaisen pussin päällä lukee asiakkaan nimi, syntymäaika, päivämäärä, lääkkeiden ottoajankohta, lääkevalmisteiden nimet ja annokset sekä nauhan asiakkaalle toimittavan apteekin nimi. Lisäksi sairaala-apteekissa pusseihin voidaan tulostaa potilaan osasto, huone ja vuodepaikka. Jokaisen pussin päällä on myös viivakoodi, jos annospussit tarkastetaan koneellisesti.

Annosjakeluyksiköissä pussinauhasta tarkastetaan jokainen pussi. Yksiköstä riippuen tarkastus tehdään joko manuaalisesti tai koneellisesti. Koneellisessa tarkastuksessa pussit valokuvataan. Viivakoodin avulla tarkastuskone tunnistaa pussin ja vertaa sen sisältöä palvelimella olevaan tietoon siitä, mitä valmisteita ja kuinka monta pussin sisällä pitäisi olla (Honkanen 13.7.2010). Tarkastusohjelman virheelliseksi ilmoittamat pussit tarkastetaan manuaalisesti. Manuaalisessa tarkastuksessa pussin sisällöt ja kuvat käydään läpi ja pussit korjataan tarvittaessa. Avoapteekkien tekemä tarkastuskäytäntö vaihtelee.

Kahden viikon pussinauhat toimitetaan annosjakeluyksiköstä apteekeille, jotka toimittavat pussit edelleen asiakkaille (Saikkonen 2003). Pussien mukana toimitetaan

lääkityskortti, josta ilmenee asiakkaan kaikki käytössä olevat lääkkeet ja niiden annostukset. Lääkityskorttiin merkitään kaikki muutokset, joten tiedot ovat aina ajan tasalla ja lääkitystä on sekä asiakkaan että farmaseuttien helppo seurata. Apteekit toimittavat erikseen lääkkeiden pakkausselosteet. Apteekkien tehtävänä on myös annosjakelupalveluun liittyvän kokonaislääkityksen tarkastuksen tekeminen. Koneellinen annosjakelu soveltuu erityisesti potilaille, joilla on käytössä useita eri pitkäaikaisesti käytettäviä lääkkeitä, joista suurin osa on tabletteina tai kapseleina (Bult 1992).

2.1.3 Soveltuvat valmisteet

Koneelliseen annosjakeluun soveltuvat vain tabletit, kapselit ja tietyt poretabletit. Muiden lääkemuotojen koneellinen jakelu ei ole mahdollista (Heikari 2006). Koneellisessa annosjakelussa ei voida jaella lääkkeitä, joiden annos on vaihteleva tai tarvittaessa otettava, tai esimerkiksi lyhyitä antibioottikuureja. Antibiootteja ei voida jaella kuurin lyhyen keston lisäksi niiden allergisoivan luonteen vuoksi. Samalla koneella jaellaan peräkkäin eri potilaiden lääkitykset. Tableteista saattaa jäädä pölyä koneeseen, joten penisilliinille allerginen saattaisi altistua penisilliinipölylle, mikäli koneella jaeltaisiin penisilliinitabletteja. Joitakin poikkeuksia kuitenkin on, kuten pitkäaikaisesti virtsatietulehduksen estoon käytettävä trimetopriimi. Antibioottien lisäksi muut voimakkaat lääkeaineet, kuten sytostaatit, eivät sovellu koneelliseen annosjakeluun kontaminaatioriskin vuoksi. Herkästi kontaminoivien valmisteiden lisäksi hyvin kosteusherkät tai valoherkät valmisteet eivät välttämättä sovellu koneelliseen annosjakeluun. Koneellisessa annosjakelussa valmisteet poistetaan alkuperäispakkauksestaan ennen annosjakelukoneeseen siirtoa, jolloin ne altistuvat kosteudelle ja valolle. Kosteuden, valon ja lämmön vaikutuksia annosjaeltaviin valmisteisiin pohditaan enemmän kappaleessa 2.4.

Puolikkaat tabletit täytyy annostella manuaalisesti tarjottimen kautta, mikä on hidasta (Saikkonen 2003). Lisäksi puolittaminen heikentää annostarkkuutta, joten puolikkaat tabletit pyritään ennen annosjakelun aloittamista vaihtamaan mahdollisuuksien mukaan kokonaisiksi tableteiksi esimerkiksi tabletin vahvuutta muuttamalla. Tietyn mallisten ja

kokoisten tablettien soveltuvuudessa myös esiintyy ongelmia koneen toimintaperiaatteen vuoksi. Näistä ongelmista kerrotaan lisää myöhemmissä kappaleissa.

2.1.4 Kehitys ja lainsäädäntö Suomessa ja muualla maailmassa

Suomessa ja myös muualla maailmassa koneellinen annosjakelu on voimakkaasti kasvamassa oleva osa-alue lääkehuollossa. Annosjakelua on alettu kehittää erityisesti vanhusten lääkehuoltoa helpottamaan. Ensimmäinen automaattinen lääkejakelulaite Suomessa hankittiin Turun terveydenhuollon sairaala-apteekkiin vuonna 1992 (Bult 1992). Ruotsissa koneellinen jakelu alkoi jo muutama vuosi aikaisemmin ja Ruotsin kokemuksiin perustuen päätettiin laite hankkia Suomeenkin (Kahra ja Marttila-Lehto 1991). Pienimuotoisemmin annosjakelua kokeiltiin ensin Apodos -kertakäyttödosettien avulla Turussa vuonna 1991 ja kokemukset olivat myönteisiä. Tätä ennen annosjakelun vaikutuksia oli tutkittu Apodos -dosettien avulla useammassakin apteekissa eri puolilla Suomea Suomen apteekkariliiton projektina vuosina 1988–1989 (Mattila 1990). Myöhemmin 1990-luvun loppupuolella ja 2000-luvun alussa annosjakelupalvelua oli saatavilla apteekeista manuaalisesti tehtynä jakeluna monikäyttö- tai kertakäyttöannostelijoihin (Peura 2001). Toiminnan laajentuessa kysynnän kasvun seurauksena apteekkien resurssit alkoivat olla tiukoilla. Koneellinen annosjakelu apteekkien sopimusvalmistuksena käynnistyi ensimmäistä kertaa Suomessa helmikuussa 2002 Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä (Tuomaala 2004). Siitä lähtien koneellinen annosjakelu on ollut jokaisen apteekin palveluna mahdollinen ja siten jokaisen suomalaisen ulottuvilla.

Ruotsissa annosjakelua käytetään nykyään jo hyvin laajalti. Tällä hetkellä annosjakelupotilaita on Ruotsissa yli 160 000 ja koneellista annosjakelua hoitaa 12 annosjakeluyksikköä (HE 94/2010). Koneellinen annosjakelu on käytössä myös monissa muissa Euroopan maissa, kuten Tanskassa, Norjassa, Iso-Britanniassa, Saksassa ja Hollannissa (Bult 1992; Saikkonen 2003; Herborg ym. 2008; HE 94/2010).

Ruotsissa koneelliselle annosjakelulle on asetettu omat määräykset (Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling 2010:9). Viimeisin päivitys määräykseen on

astunut voimaan toukokuun alusta 2010. Ruotsissa lääkevalmisteelle on haettava lupaa annosjakelulle Ruotsin lääkelaitokselta (Läkemedelsverket) ennen sen käyttöönottoa koneellisessa annosjakelussa. Määräyksen mukaan annosjakeluun myönnettävän luvan edellytyksenä ovat lääkevalmisteen säilyvyystutkimukset alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Säilyvyystutkimuksen tulokset vaaditaan yhden, kolmen ja kuuden kuukauden ajalta (HE 94/2010). Ennen annosjakelun aloittamista farmaseutin on määräyksen mukaan tehtävä asiakkaan lääkityksen kokonaisarviointi (Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling 2010:9). Määräysten mukaan annosjakelussa tulee noudattaa hyvää valmistustapaa. Annosjakelun on oltava riittävän hygieenistä, alkuperäispakkauksesta poistetut lääkkeet on oltava jäljitettävissä, ja poikkeamat on kirjattava ylös. Tabletin voi puolittaa ennen annosjakelua farmaseutin harkinnan mukaan. Annosjakeluyksiköllä on oltava omavalvontaohjelma, jossa on kirjalliset ohjeistukset muun muassa henkilökunnan kouluttamiseen, annosjakelukoneiden käyttöön ja riittävän hygieenisyystason saavuttamiseen. Annosjakelun pakkausmateriaalin on suojattava lääkevalmisteita niin, ettei niiden laatu heikkene käyttöaikana (Läkemedelrsvärket: Svensk läkemedelstandard 2009.2). Pakkausmateriaalin on oltava Ruotsin lääkelaitoksen hyväksymä.

Tanskassa koneellista annosjakelua koskevat säännökset ovat olleet voimassa vuodesta 2001 (HE 94/2010). Lainsäädännön mukaan jokaisen apteekin on asiakkaan vaatiessa tuotettava palveluna koneellista annosjakelua (Herborg ym. 2008). Palvelua tuottaa Tanskassa tällä hetkellä muille apteekeille sopimusvalmistuksena 11 apteekkia ja potilaita on vajaa 40 000 (HE 94/2010). Tanskan säännösten mukaan apteekin on haettava lupaa lääkeviranomaiselta koneelliseen annosjakeluun. Koneelliselle annosjakelutoiminnalle ja tiloille on määritelty viranomaisvaatimukset. Annosjakeluun otettavalle lääkkeelle on määritelty laatuvaatimukset ja soveltuvista lääkkeistä ylläpidetään listaa (Lægemiddel styrelsen 2010a).

Suomessa ei ole tällä hetkellä erillisiä annosjakelua koskevia määräyksiä tai säännöksiä, vaan annosjakelun tulee virallisesti olla apteekkien välistä sopimusvalmistusta (Lääkelaitoksen määräys 4/2006; HE 94/2010). Lääketehtaat voivat teettää osan lääkkeen valmistuksesta tai analysoinnista toisessa lääketehtaassa (Lääkelaki 2 luku 10 §), mutta

apteekki tai sairaala-apteekki ei ole voinut teettää sopimusvalmistusta lääketehtaalla (HE 94/2010). Hallitus on tehnyt esityksen (HE 94/2010) lääkelain muuttamisesta, jonka yhtenä kohtana on annosjakeluun liittyvä lainsäädäntö. Lakimuutoksen myötä annosjakeluun liittyvää lainsäädäntöä selvennetään. Lakimuutoksen jälkeen koneellinen annosjakelu edellyttäisi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen lupaa. Lisäksi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea voisi myöntää luvan käyttää niin sanottuja suuria pakkauskokoja annosjakelussa, kun tällä hetkellä käytössä on vain myyntiluvalliset pakkauskoot. Tämä vähentäisi turhaa pakkausjätettä ja työtä annosjakelussa. Jos lakimuutos toteutuu, se astunee voimaan vuoden 2011 alussa. Tämän lisäksi Fimea on julkaissut määräysluonnoksen 4/2010: Lääkevalmisteen myyntiluvan ja rekisteröinnin hakemista ja ylläpitämistä koskevan määräyksen 1/2009 muuttaminen. Määräysluonnoksen mukaan valmisteen myyntiluvan haltija voi hakea lupaa annosjakelupakkaukselle. Hakemuksen yhteydessä valmisteen säilyvyydestä on esitettävä säilyvyystutkimustulokset alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Määräys astunee voimaan 1.1.2011.

Suomessa koneellista annosjakelua käytetään paljon sairaala-apteekeissa. Sairaala-apteekeissa on omat annosjakelukoneet, joilla jaetaan sairaalan potilaiden lääkkeitä. Muille kuin sairaalan potilaille koneellista annosjakelua toteutetaan avoapteekkien välisenä sopimusvalmistuksena (Saikkonen 2003). Jokainen Suomen apteekki voi tilata palvelun sopimusvalmistajalta. Annosjakelua sopimusvalmistuksena tekee Suomessa Espoon 9. Espoonlahden apteekki ja Helsingin 61. Ruoholahden apteekki. Näiden apteekkien annosjakeluyksiköt toimivat apteekeista erillisissä tiloissa. Tilojen ja toimintojen tulee täyttää apteekkien lääkevalmistukselle asetetut vaatimukset ja Euroopan unionin GMP -ohjeistoa on noudatettava soveltuvin osin (Lääkelaitoksen määräys 4/2006: Apteekkien lääkevalmistus).

2.2 Annosjakeluprosessi ja laitteet

2.2.1 Annosjakelukone

Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä annosjakelulaitteet ovat japanilaisia Tosho -merkkisiä koneita. Koneita on yksikössä yhteensä yhdeksän. Yhdeksästä koneesta kaksi (koneet 1. ja 2.) on vanhempaa mallia Main-Topra 2441CE ja loput seitsemän (koneet 3. – 9.) uudempaa mallia Xana-4001U2 (Kuva 2). Vanhempiin malleihin mahtuu vähemmän kasetteja (244 kpl) kuin uudempiin malleihin (400 kpl) (Xana-4001U2 Operating manual 2007). Kummassakin mallissa kasetteja on laitteessa viidellä eri tasolla, joten tabletin tai kapselin putoamiskorkeus kasetista laitteen alaosassa olevaan pakkausyksikköön vaihtelee. Kasetteja on koneissa erilaisia ja niihin on asetettu erilaiset roottorit lääkevalmisteen muodon ja koon mukaan. Roottorin on oltava kullekin valmisteelle sopiva vapauttamaan yksi tabletti/kapseli kerrallaan. Xana-4001U2 -mallissa kasetit on varastoitu neljään ulosliukuvaan kabinettiin (Kuva 2) molemmin puolin (Xana-4001U2 Operating manual 2007). Vanhemmassa mallissa Main-Topra 2441CE kabinetteja on kolme.

Kuva 2. Annosjakelukone (Xana-4001U2) toiminnassa (vasen kuva) ja kabinetti avattuna (oikea kuva). Kasetteja on kabinetissa molemmin puolin.

Asiakkaan lääkitystiedot siirretään sähköisesti annosjakelukoneelle. Tietojen perusteella kone jakaa lääkevalmisteet pusseihin. Kone syöttää annospussinauhaa pakkausyksikköön ja saumauslaite saumaa pussit kiinni lääkkeiden jakelun jälkeen. Pussien vaakasaumat rei'itetään saumauksen jälkeen, jotta pussit on helppo irrottaa toisistaan. Kone tulostaa pusseihin viivakoodin, potilaan tiedot, lääkkeiden tiedot, ottoajankohdan ja apteekin nimen ennen pussien täyttöä. Viivakoodia tarvitaan pussien sisällön oikeellisuuden tarkistamisessa tarkastuskoneen avulla.

Manuaaliannostelu on myös mahdollista annosjakelukoneissa. Manuaaliannostelulla jaetaan kaikki puolikkaat tabletit sekä joitakin vähemmän käytössä olevia lääkkeitä, joita ei ole koneen vakituisessa lääkevalikoimassa. Manuaalijakelussa on lisäksi joitakin sellaisia valmisteita, joiden on huomattu säilyvän huonosti kaseteissa. Manuaalisesti jaeltuna ne ovat mahdollisimman vähän aikaa pois alkuperäispakkauksestaan. Manuaaliannostelu tehdään tarjottimen kautta (Kuva 3). Tarjottimelta voidaan täyttää kerrallaan enintään 66 annospussia (Xana-4001U2 Operating manual 2007). Kone auttaa manuaaliannostelussa, mutta käsin tehtävä jakelu on riskialttiimpaa virheille kuin koneellinen annostelu kaseteilla. Lisäksi manuaaliannostelu on aikaa vievää. Siksi kaikki puolikkaat tabletit ja muut valmisteet pyritään vaihtamaan koneen valikoimassa oleviin valmisteisiin ennen asiakkaan koneellisen annosjakelun aloittamista.

Kuva 3. Annosjakelukoneen tarjotin on kabinettien alapuolella (vasen kuva). Tarjotin tulee ulos, kun on sen täyttövaihe (oikea kuva). Valot auttavat tarjottimen täytössä.

2.2.2 Tarkastuskone

Jaellut pussit valokuvataan ja niiden sisältö tarkastetaan tarkastuskoneella (Kuva 4). Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä on käytössä GlobalFactoriesin MDM 3 -sarjan NG tarkastuskone. Annosjakelukone lähettää annospussien tiedot tarkastuskoneen palvelimelle ja tulostaa pusseihin viivakoodin (Honkanen 13.7.2010). Viivakoodista tarkastuskone saa tiedon siitä, mikä pussi on kyseessä ja hakee palvelimelta tiedon, mitä valmisteita ja kuinka monta pussissa pitäisi olla (GlobalFactories 2010). Kustakin lääkevalmisteesta on otettu kuva tarkastuskoneen kameralla koneen tietokantaan. Kone vertaa kunkin pussissa olevan valmisteen kuvaa tietokannan kuviin ja tietoihin siitä, mitä valmisteita pussissa pitäisi olla. Kone laskee myös tablettien/kapseleiden määrän ja vertaa määrää annosjakelukoneen lähettämään tietoon. Jos tiedot vastaavat toisiaan, pussi hyväksytään.

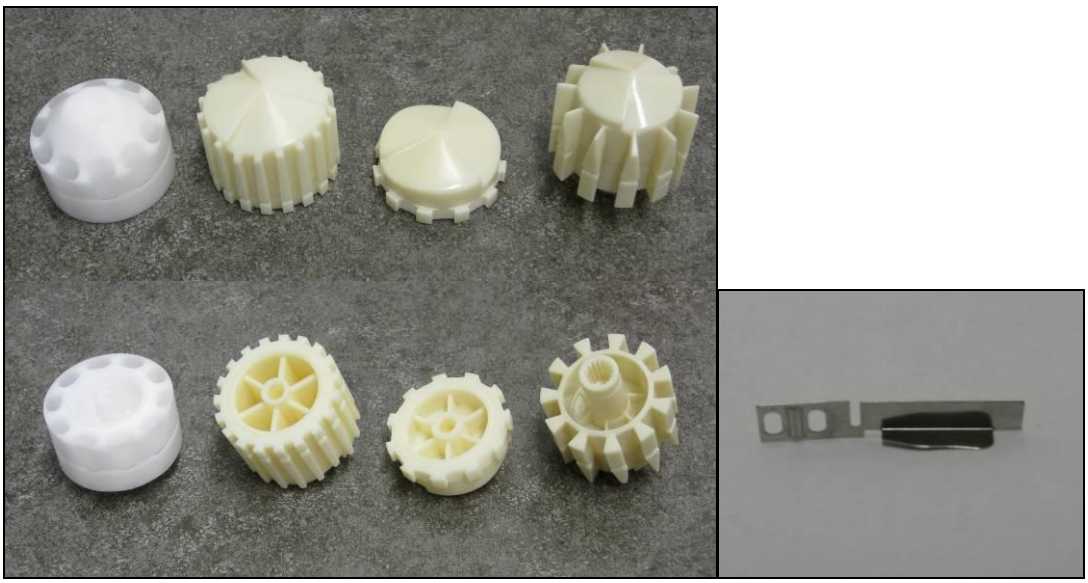
Ennen tarkastuskoneen kameraa pussinauha kulkee täristimen ja separaattorin ohi (Kuva 4b). Näiden on tarkoitus saada tabletit ja kapselit erilleen toisistaan ja tabletit vaakatasoon. Kone ottaa sekä mustavalkoisen että värillisen kuvan (Kuva 4c). Mustavalkoista kuvaa kone käyttää itse, sillä ohjelma pystyy tulkitsemaan kuvaa vain ääriviivojen perusteella. Värikuva otetaan tarkastusohjelman käyttäjälle. Tarkastuskoneen hylkäämät pussit tarkastetaan manuaalisesti värikuvaa apuna käyttäen. Useimmiten hylkäys johtuu väärästä syystä (Honkanen 13.7.2010). Kone ei pysty tulkitsemaan riittävän hyvin toistensa päällä olevia tabletteja/kapseleita, väärin päin olevia valmisteita (esimerkiksi kyljellään makaavia) tai liian lähekkäin olevia valmisteita (ääriviivoja ei erota kunnolla). Kone hylkää 5 – 8 prosenttia pusseista ja näistä 0,20 – 0,25 prosenttia on todellisia virheitä. Virheitä voivat olla esimerkiksi väärään pussiin siirtynyt valmiste tai rikkoutunut valmiste. Virheet korjataan ja korjaus tarkastetaan ennen pussinauhan lähettämistä apteekkiin.

Kuva 4. Annospussien tarkistuskone (a). Pussinauha kulkee täristimen ja separaattorin (b) läpi ennen kuvaamista (c).

2.2.3 Annosjakelukoneen kasetit ja roottorit

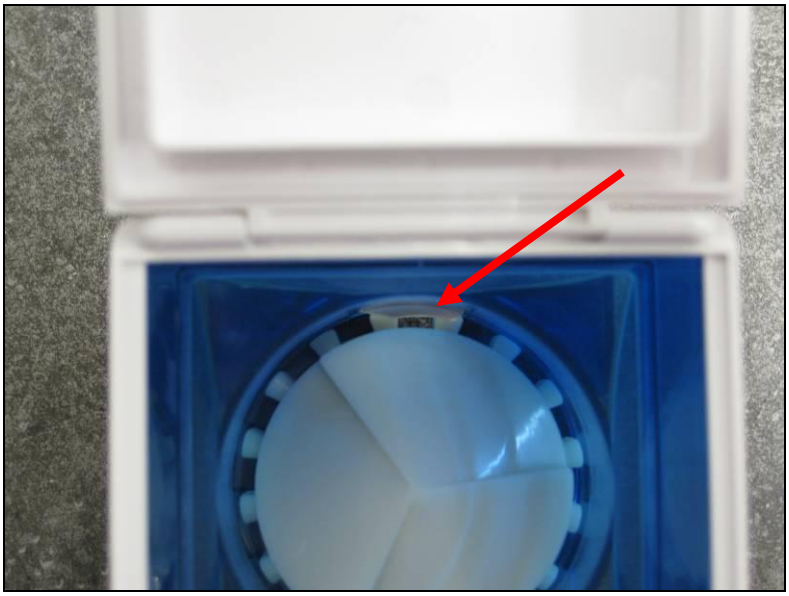
Annosjakelukoneen olennainen osa on kasetit (Kuva 5). Kasetteja on kahta eri kokoa ja roottorin korkeus määrää sen, minkä korkuista kasettirunkoa käytetään. Jokaiselle valmisteelle kalibroidaan sopiva kasetti käyttäen valmisteelle optimaalista roottoria ja kieltä (Kuva 6) (Honkanen O, henkilökohtainen tiedonanto 25.10.2010).

Kuva 5. Annosjakelukoneen kasetti sivusta, ylhäältä ja takaa. Takaapäin kuvatussa kasetissa (oikealla) näkyy kasetin metallinen kieli.



Kuva 6. Erilaisia kasettien roottoreita (vasen kuva) ja kasetin kieli (oikea kuva).

Roottorin ja kielen valinnalla kasetti muokataan sellaiseksi, että se vapauttaa vain yhden lääkevalmisteen kerrallaan. Roottorin ja kielen valinta riippuu lääkevalmisteen koosta ja muodosta. Kielen kalibroinnilla aukko, josta valmiste tippuu annosjakelukoneen kouruun, saadaan juuri sopivan kokoiseksi (Kuva 7). Jos kieli löystyy, aukko suurenee ja kasetti saattaa vapauttaa kerralla kaksi lääkevalmistetta yhden sijaan.



Kuva 7. Kasetin roottori ja kieli muodostavat juuri sopivan aukon lääkevalmisteen vapauttamiseksi yksi kerrallaan.

Kone pyörittää kasetin roottoria aina, kun kyseisen kasetin sisältämää valmistetta pakataan annospussiin. Roottorin pyöriessä lääkevalmisteet liikkuvat kasetissa. Valmiste vapautuu kasetista sen ollessa ulostuloaukon kohdalla.

Roottorin pyöriminen aiheuttaa mekaanista rasitusta tableteille ja kapseleille. Ne saattavat rikkoutua esimerkiksi jos kieli on säädetty väärin tai valmisteelle on valittu liian pieni tai suuri roottori. Liian pieni roottori aiheuttaa valmisteen hankautumista roottorin ja kasetin seinämiin. Liian suuressa roottorissa taas valmisteet pääsevät kiilautumaan roottorin aukkoihin ja hankautuvat tästä syystä. Tabletin osuessa roottorin kolojen seinämiin siihen kohdistuu rasitusta ja heikko tabletti voi murtua. Rasitus voi aiheuttaa tabletin heikkenemistä, vaikka se ei murtuisikaan. Tällöin tabletti saattaa rikkoutua myöhemmässä vaiheessa annosjakelukoneessa tai tarkastuskoneessa. Rikkoutumiset huomataan yleensä vasta koneen tekemän tarkastuksen jälkeen, jolloin ei tiedetä onko rikkoutuminen tapahtunut annosjakelukoneessa vai tarkastuskoneessa.

Siirtymät voivat aiheutua esimerkiksi kielen väärästä kalibroinnista tai liian pienestä roottorista, jolloin vapautusaukko on hieman liian pieni ja kasetti vapauttaa lääkevalmisteen liian hitaasti. Roottori voi myös pyöriä liian hitaasti ja aiheuttaa siirtymiä, jos kasettiin on kertynyt paljon lääkepölyä päällystämättömistä tableteista.

2.3 Tuotanto-ongelmien paikantamis- ja ratkaisumenetelmät (”Troubleshooting”)

2.3.1 Yleistä

”Troubleshooting” käsittää ongelman paikantamisen ja ratkaisun löytämisen siihen. Sitä käytetään laitteiden tai prosessien ongelmien ratkaisussa. ”Troubleshooting” on yleinen ongelmanratkaisumenetelmä useilla eri aloilla ja sitä voidaan soveltaa oikeastaan mille alalle tahansa. Erityisen paljon sitä on käytetty tietotekniikassa ja erilaisten teknisten laitteiden toimintaan liittyvien ongelmien ratkaisussa (esim. Castellani ym. 2009; Liu 2009; Kortagere ja Ekins 2010), mutta myös esimerkiksi viemäristön ja leipätuotantolinjan ongelmissa (Tsarouhas 2008; Adams ym. 2010).

Farmasian alalla ”troubleshootingia” on käytetty esimerkiksi lääkekehityksessä potentiaalisten lääkeaineiden (”lead” -molekyylien) seulonnan tietokonepohjaisten menetelmien ongelmanratkaisussa ja erilaisten (farmakologisten) menetelmien heikkouksien tunnistamisessa ja korjaamisessa (Curtis 2010; Kortagere ja Ekins 2010). Lääkevalmistuksen alueella ”troubleshooting” -menetelmiä on kehitetty muun muassa jauheiden tasaiseen sekoittamiseen, tablettien valmistuksessa tarvittavaan välineistöön sekä leijukerrosrakeistukseen liittyvien ongelmien ratkaisuun (Niro Pharma Systems 1998; Pedersen 1999; Prescott ja Garcia 2001). ”Troubleshooting” on kuitenkin suhteellisen vähän käytetty menetelmä ongelman ratkaisussa farmasian alan tutkimuksessa ja sitä voitaisiin hyödyntää enemmänkin. Esimerkiksi jo julkaistujen menetelmien kehittäminen paremmiksi olisi tärkeää ja arvokasta työtä, jolla tutkimusten laatua voitaisiin parantaa (Curtis 2010). Lääketeollisuudessa ”troubleshootingia” käytetään todennäköisesti enemmänkin. Lääketeollisuuden ”troubleshooting” -menetelmistä ei kirjallisuutta kuitenkaan löydy, sillä ne ovat yritysten sisäistä tietoa.

”Troubleshooting” tähtää ongelman syiden löytämiseen ja niiden korjaamiseen siten, ettei ongelmaa enää synny, vaan tuote, laite tai prosessi pysyy toimintakuntoisena. ”Troubleshooting” on siis syvempää ongelmien ratkaisua. Ei korjata ongelmaa päällisin puolin, vaan sen perimmäiset syyt selvitetään ja siten estetään ongelman synty tulevaisuudessa. Ongelman ratkaisu pitäisi aloittaa

määrittämällä ongelma (Shibata 1998). Ongelma määrittyy sillä, mitkä ovat päämäärät. Jos laite ei toimi, se on ongelma vain, jos laitteen halutaan toimivan. Ongelman syyt pitäisi erottaa ongelmista. Syyt ovat ongelman aiheuttavia asioita, ja ne pitää löytää ennen kuin ongelma voidaan ratkaista. Ongelmalla voi olla monta syytä (Adams ym. 2010). Kaikki ongelman aiheuttajat eivät ole ratkaistavissa, joten pitäisi etsiä ja löytää ratkaistavissa olevat syyt ja keskittyä niihin (Shibata 1998). Kaikkia syitä ei edes voida ratkaista kerralla. Usein tietyt syyt aiheuttavat suurimman osan ongelmista, joten kun löydetään pääasialliset aiheuttajat, ratkaistaan kerralla suurin osa ongelmista. Parenton periaatteen mukaan 80 prosenttia seurauksista johtuu 20 prosentista syistä, ja tämän on todettu pätevän myös ongelmien aiheuttajissa (Sproull 2001).

Ennen kuin ”troubleshooting” on mahdollista tehdä, täytyy tuntea tuotannon kohde eli tuote, laitteisto, jota tuotannossa käytetään, sekä koko tuotantoprosessi (Niro Pharma Systems 1998). Prosessilaitteistosta, sen käytöstä ja ongelmista on kerättävä mahdollisimman paljon tietoa laitteiston käyttäjiltä (Adams ym. 2010). Käyttäjät tuntevat laitteiston ja sen ongelmat aina parhaiten. Tiedon keruu voidaan tehdä esimerkiksi haastattelun avulla. Seuraavaksi tulee paikallistaa ongelma ja määritellä sen kesto ja yleisyys. Tulee pohtia, liittyykö ongelma esimerkiksi tiettyihin olosuhteisiin. Usein jos ongelma on jaksoittainen, syytä on etsittävä olosuhteista. Jatkuva ongelmakin voi olla olosuhteista johtuvaa, jos olosuhteet ovat jatkuvat. Ongelmaa voi lähestyä myös miettimällä, milloin ongelma on esiintynyt ensimmäistä kertaa. Laitteen ikäkin voi aiheuttaa ongelmia. Tärkeintä on analysoida ongelma hyvin ennen toimenpiteisiin ryhtymistä. Toimenpiteistä kannattaa pitää kirjaa. Ratkaisulistaan on hyvä kirjata sekä ongelma että sen ratkaisu. Siten myöhemmin samanlaisen tai vastaavan ongelman ilmaantuessa voidaan tarkistaa edellisellä kerralla tehdyt toimenpiteet ja ratkaisut ongelmaan ja käyttää tai soveltaa niitä ongelmanratkaisussa.

Ongelman ratkaisuprosessiin on erilaisia ajatusmalleja. Ajatusmallin valinta riippuu ongelmatilanteen laadusta. Ajatusmalleista yksi on "viisi kertaa miksi" (Shibata 1998). Siinä työntekijä kysyy ongelman kohdatessaan miksi ja löytää syyn. Sen jälkeen hän kysyy aina uudelleen yhteensä viisi kertaa miksi, ja löytää yhä spesifisempiä syitä. Siten ratkaisukin on spesifinen. Kyseistä ajatusmallia voi hyödyntää myös hieman eri tavalla:

kysymällä miksi niin pitkään, ettei osaa enää vastata (Sproull 2001). ”Troubleshootingia” voidaan toteuttaa myös tekemällä kysymyskaavioita, joiden kysymyksiin vastaaminen (kyllä/ei) vie ongelman ratkaisijan seuraavaan kysymykseen, johon vastaaminen taas seuraavaan ja niin edelleen (esim. Adams ym. 2010). Täten ongelmaan saadaan ratkaisu helposti. ”Troubleshooting” -kaavion toteuttaminen on aikaa vievää, mutta se säästää aikaa tulevaisuudessa. Ratkaisumalleja on monia erilaisia, joista voi valita kuhunkin ongelmaan sopivan mallin. Pääasia on, että ongelmanratkaisu on systemaattista (Shibata 1998).

2.3.2 ”Troubleshooting” koneellisessa annosjakelussa

Koneellista annosjakelua ei ole tarkasteltu ”troubleshootingin” kannalta, ainakaan julkaistua aineistoa ei kirjallisuushakujen perusteella löydy. Koneellisesta annosjakelusta tehdyt analyysit liittyvät lähinnä työntekijöiden kokemuksiin annosjakelusta, annosjakelun potilaisiin kohdistuviin vaikutuksiin ja kustannusvaikutuksiin (esim. Medicin på kredit och i påse 2001; Saikkonen 2003; Larsen ja Haugbølle 2007; Nakai ym. 2007; Herborg ym. 2008; Viikilä 2009; Björkholm 2010). Yleisiä ”troubleshooting” -menetelmiä voidaan kuitenkin soveltaa koneelliseen annosjakeluun. Koneellisen annosjakelun prosessi on pitkälti automatisoitu. Koneelliseen annosjakeluun liittyvät ongelmat ovatkin usein teknisiä koneeseen liittyviä ongelmia. Lisäksi annosjakeluun liittyy kasettien tai valmisteiden ominaisuuksista johtuvia ongelmia. Näiden ratkaisemiseksi voidaan käyttää ”troubleshootingia” ja kehittää esimerkiksi ratkaisukaavioita.

Tämän tutkimuksen osalta annosjakeluun liittyvällä ongelmanratkaisulla pyrittiin valmisteiden rikkoutumisten ja siirtymien vähentämiseen. Ensin etsittiin tietoa rikkoutuneista ja siirtyneistä valmisteista tietyllä ajanjaksolla. Rikkoutumisten ja siirtymisten ajankohdat kirjattiin valmisteittain, ja tarkkailtiin saatuja tietoja. Pohdittiin, liittyivätkö ongelmat (eli valmisteiden rikkoutumiset tai siirtymät) tiettyihin olosuhteisiin eli tiettyihin valmisteisiin tai esimerkiksi tuotantotilan ilman kosteustasoon. Valmisteiden rikkoutumiset ja siirtymät jaettiin kuukausittain ja tarkasteltiin, oliko ongelmia tasaisesti koko seurannan ajan vai oliko rikkoutuminen tai siirtyminen

jaksoittaista. Mikäli huomattiin jaksoittaisia eroja, selvitettiin olosuhteita, jotka voisivat aiheuttaa ongelman. Jos ongelma on alkanut yhtäkkiä tai rikkoutumisten tai siirtymien määrä on kasvanut yhtäkkiä, selvitettiin milloin ongelma tai ongelman esiintymisen lisääntyminen on alkanut. Alkamisajankohtaa pohdittiin olosuhteiden, kuten tuotantotilan ilman kosteustason, kannalta. Mikäli olosuhteet olivat pysyneet samana, saattoi ongelma johtua annosjakelukoneen kasetin ominaisuuksista. Kyseisen valmisteen kasetti tarkastettiin, ja sitä muokattiin tarvittaessa esimerkiksi roottorin mallia vaihtamalla. Jos valmisteen kasetissa ei todettu muokkauksen tarvetta ja olosuhteet olivat pysyneet samoina ongelmien alkamisen aikana, saattoi syynä olla tablettierän ongelmat. Tällöin asiaa tiedusteltiin kyseisen valmisteen valmistajalta.

Erästä tablettivalmistetta oli esimerkiksi rikkoutunut syys- (n = 13) ja lokakuussa (n = 24) enemmän kuin heinä- (n = 3) ja elokuussa (n = 1). Lokakuun lopussa valmisteesta tehtiin tuotevirheraportti valmistajalle (Honkanen O, henkilökohtainen tiedonanto 7.1.2010). Valmistajan mukaan tuote-erä täytti laatuvaatimukset, mutta sen murtolujuus oli spesifikaation alarajalla. Loppuvuoden ajan kyseisellä tablettivalmisteella rikkoutumisia oli 25 - 32 kappaletta kuukaudessa. Tässä tapauksessa rikkoutumiset todennäköisesti johtuivat erän heikommasta murtolujuudesta.

Kyseinen esimerkki kertoo siitä, että koneellisessa annosjakelussa ongelman ratkaisu ei aina ole helppoa, koska muuttujia on niin paljon. Suurin osa muuttujista (valmisteeseen liittyvät muuttujat) on vain tabletin valmistajan tiedossa. Valmisteisiin liittyviin muuttujiin, kuten tabletin kokoon, muotoon tai murtolujuuteen, ei voida vaikuttaa. Ainoa tapa on vaihtaa lääkevalmiste toisen valmistajan geneeriseen valmisteeseen. Annosjakelussa täytyy kuitenkin huomioida myös valmisteiden hinta. Koneiden lääkevalikoimien on oltava edullisimpien valmisteiden joukosta. Annosjakelussa voidaan vaikuttaa lähinnä vain koneeseen tai tuotantotilan olosuhteisiin liittyviin muuttujiin. Koneeseen tai tuotantotilaan liittyviä muuttujia voivat olla esimerkiksi tuotantotilan ilman kosteustaso, kasettien tai niiden roottorien malli, kasetin paikka annosjakelukoneessa ja käytetty konemalli (vanha tai uusi). Ongelmat voivat liittyä myös koneen toimintaan, jonka ongelmanratkaisussa voidaan pyytää apua koneen valmistajalta.

Koneellisessa annosjakelussa olisi hyvä seurata annospusseille tehtyjä korjauksia säännöllisesti. Vain siten mahdolliset ongelmat voidaan havaita. Annosjakeluyksiköiden korjausraporttien kirjaaja saattaa kiinnittää huomiota siihen, että tiettyä valmistetta esimerkiksi rikkoutuu normaalia enemmän. Tällöin asia tarkastetaan ja ryhdytään toimenpiteisiin, jos on tarvetta. Kuitenkin jos kokonaiskuvaa ei seurata säännöllisesti, voi esimerkiksi jonkin valmisteen normaalista poikkeavat rikkoutumismäärät jäädä huomaamatta. Säännöllisen seuraamisen myötä normaalista poikkeavat tai suuret rikkoutumisten tai siirtymien määrät huomataan nopeasti ja voidaan ryhtyä heti toimenpiteisiin ongelman ratkaisemiseksi. Tällöin säästyy paljon työaikaa.

Jokainen ongelman ratkaisu on syytä kirjata ylös. Voidaan miettiä esimerkiksi, onko kyseisellä valmisteella (tai vastaavalla valmisteella) ollut vastaavia ongelmia aikaisemmin (Prescott ja Garcia 2001). Jos on, voidaan ratkaisua etsiä ratkaisulistasta, johon on listattu aikaisemmat ongelmanratkaisut. Mikäli ongelma on valmisteelle uusi, voidaan miettiä lähiaikojen muutoksia ympäristön olosuhteissa, laitteistossa tai laitteiston hoitajissa.

Koneellisen annosjakelun ”troubleshootingia” voidaan hyödyntää myös koneellisen annosjakelun toteutuksessa. Tanskassa tehtiin vuosina 2003–2004 haastattelututkimus, jossa kartoitettiin koneelliseen annosjakeluun osallistuvien osapuolien (hoitajien, lääkäreiden ja farmasistien) mielipiteitä teknologian käyttöönotosta (Herbørg ym. 2008). Haastattelun myötä selvitettiin ehdotuksia ratkaista annosjakeluun liittyviä ongelmia sen kanssa jokapäiväisesti työskenteleviltä henkilöiltä, jotka tuntevat ongelmat parhaiten. Vastausten mukaan esimerkiksi lääkityskortin tulisi pitää sisällään myös koneellisen annosjakelun ulkopuoliset lääkkeet ja sairaaloille pitäisi olla selkeät ohjeet annosjakelun piirissä olevien potilaiden lääkehuollosta sairaalassaolon ja kotiuttamisen yhteydessä lääketurvallisuuden säilyttämiseksi. Lisäksi turvallisuusongelmat ja uudet, vain koneellisen annosjakelun yhteydessä esiintyvät virheet tulisi kartoittaa ja tehdä niille ratkaisumallit. Tulisi olla elektroninen dokumentointijärjestelmä, joka pitäisi esimerkiksi lääkityskortit aina ajan tasalla. Lisäksi tulisi lisätä ohjeistusta annosjakeluun liittyen sekä asiakkaille että hoitohenkilöstölle hoidon jatkuvuuden ja oikeellisuuden

takaamiseksi. Vastuita tulisi selkiyttää. Kaiken kaikkiaan ongelmien ratkaisun tulisi pyrkiä mahdollisimman turvalliseen lääkehoitoon koneellisen annosjakelun yhteydessä. Tehokkaan ongelmanratkaisun myötä teknologia, tässä tapauksessa koneellinen annosjakelu, toimii menestyksekkäästi ja kaikkia osapuolia tyydyttävästi.

2.4 Valmisteiden säilyvyys koneellisessa annosjakelussa

Laadunvarmistuksen päätarkoitus on suunnitella menetelmiä, jotka suurella todennäköisyydellä takaavat lääkevalmisteen jokaisen annoksen ja pakkauksen säilyttävän formulaation kliinisen tehon ja turvallisuuden (Lintner 1985). Lääkevalmisteen stabiilius voidaan määritellä sen kyvyksi pysyä tiettyjen fysikaalisten, kemiallisten, mikrobiologisten, terapeuttisten ja toksikologisten spesifikaatioiden rajoissa tietyssä säilytysastiassa tai pakkauksessa säilytettynä.

Lääkevalmisteiden hajoaminen voidaan luokitella kemialliseen, fysikaaliseen ja biologiseen hajoamiseen (Kommanaboyina ja Rhodes 1999). Annosjakelun kannalta oleellisia ovat kemiallinen ja fysikaalinen hajoaminen. Kemiallinen hajoaminen voi johtua esimerkiksi lääkkeen altistumisesta valolle. Fysikaalinen hajoaminen voi aiheuttaa esimerkiksi murtolujuuden heikkenemisen kautta ongelmia annosjakeluprosessissa vaikka valmisteen käytettävyys ei huononisi. Valmisteen kemiallinen epästabiilius voi johtaa vaikuttavan aineen hajoamisen myötä valmisteen tehon laskuun. Muita epästabiiliuden seurauksia voivat olla haitallisten hajoamistuotteiden aiheuttamat haittavaikutukset lääkkeen käyttäjälle ja lääkevalmisteeseen aiheutuvat näkyvät muutokset, jotka johtavat hoitomyöntyvyyden huonontumiseen (Lintner 1985; Kommanaboyina ja Rhodes 1999). Epästabiilius voi johtua vaikuttavan aineen tai apuaineiden kemiallisesta hajoamisesta esimerkiksi hydrolyysillä, hapettumisella, polymerisaatiolla tai valokemiallisella reaktiolla. Näiden lisäksi myös fysikaaliset muutokset tabletin kovuudessa, friabiliteetissä, hajoamisessa tai liukenemisnopeudessa voivat vaikuttaa valmisteen hyötyosuuteen ja siten tehoon.

Lääkevalmisteiden säilyvyydestä annosjakeluprosessin aikana ei löydy kirjallisuutta. Valmisteiden säilyvyyttä alkuperäispakkauksen ulkopuolella on tutkittu hyvin vähän.

Vielä vähemmän on tutkittu lääkevalmisteiden säilyvyyttä doseteissa; muutama niitä kuitenkin löytyy (esim. Church ja Smith 2006; Chan ym. 2007; Glass ym. 2009b; Donyai 2010). Säilyvyys doseteissa antaa suuntaa myös säilyvyyteen annosjakelussa. Dosetit eivät ole ilmatiiviitä (Walker 1992). Annospussit ovat suljettuja pusseja, joiden materiaali läpäisee happea ja muita kaasuja jonkin verran materiaalista riippuen (katso kohta 4.4). Annospussit suojaavat todennäköisesti ilman kaasuilta jonkin verran paremmin kuin useimmat dosetit. Ne ovat täysin suljettuja toisin kuin dosetit, joissa on yleensä ilmarakoja.

Lääkevalmisteiden uudelleenpakkaus ei ole suotavaa (Lintner 1985). Mikäli uudelleenpakkaaminen on välttämätöntä, tuotteen valmistajaa pitäisi konsultoida säilyvyysongelmista. Churchin ja Smithin (2006) tutkimuksessa on kysytty 392 valmisteen säilyvyystietoja alkuperäispakkauksen ulkopuolella suoraan valmistajilta. Samankaltainen kyselytutkimus tehtiin myös jo 1990-luvun alussa 53 valmistajalle (Walker 1992). Suurin osa valmistajista painotti vastauksissaan, etteivät suosittele säilytystä alkuperäispakkauksen ulkopuolella, koska säilyvyyttä ei voida taata. Valmistajat eivät siis ole pääsääntöisesti tehneet säilyvyystutkimuksia valmisteilleen alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Valmistajat tekevät valmisteilleen yleensä vain viranomaisvaatimusten mukaiset säilyvyystutkimukset (ICH Guideline Q1A(R2) 2003).

Stabiiliustutkimukset tehdään, jotta saadaan tietoa lääkevalmisteen laadun vaihteluista eri ympäristötekijöiden vaikutuksesta (ICH Guideline Q1A(R2) 2003). Tutkimusten perusteella lääkevalmisteelle määritetään sopivat säilytysolosuhteet ja kestoaika, kuten hyvien tuotantotapojen (GMP) määräykset vaativat (FDA CFR 21:211.137). Tutkimusten tulee sisältää testit, joilla saadaan selville mahdolliset lääkevalmisteen laatuun, tehoon ja turvallisuuteen vaikuttavat muutokset säilytyksen aikana. Säilyvyyteen voivat vaikuttaa ympäristön olosuhteet kuten lämpötila, valo, ilman kosteus ja erilaiset ilman kaasut (happi, hiilidioksidi, muut kaasut) (Lintner 1985; ICH Guideline Q1A(R2) 2003; Glass ym. 2009b). Olosuhteiden vaikutus tulee ottaa huomioon säilyvyystutkimuksia suunniteltaessa ja tehdessä. Säilyvyys pitää olla taattu valmisteen markkina-alueilla eli markkina-alueiden keskilämpötilat ja ilman keskimääräiset kosteustasot on otettava huomioon. Säilyvyystutkimukset tehdään

alkuperäispakkauksessa, jolloin pakkaus suojaa lääkevalmistetta valolta, kosteudelta ja ilman kaasuilta. Siten nämä tutkimukset eivät takaa valmisteen stabiiliutta, kun se poistetaan pakkauksesta ja siirretään dosettiin tai koneelliseen annosjakeluun. Valmistajan vastuu säilyvyydestä siis loppuu siihen, kun valmiste poistetaan alkuperäispakkauksestaan. Pääosin tabletit kuitenkin todennäköisesti soveltuvat lyhytaikaiseen säilytykseen doseteissa (Walker 1992; Church ja Smith 2006). Täten voidaan olettaa suurimman osan tableteista soveltuvan myös annosjakeluun. Annosjakelupussit pitää säilyttää sopivissa olosuhteissa: kuivassa, suojassa auringonvalolta ja sopivassa lämpötilassa.

Dosettijakeluun ei sovellu kosteusherkät valmisteet (Walker 1992; Church ja Smith 2006; Chan ym. 2007). Näihin kuuluvat esimerkiksi poretabletit, suussa liukenevat tabletit ja bukkaaliset tabletit. Kosteus vaikuttaa niiden formulaatioon hajottavasti. Kosteus voi aiheuttaa myös muutoksia kosteudelle herkässä lääkeaineessa ja vaikuttaa sen tehoon. Kosteudelle herkkien formulaatioiden ja lääkeaineiden soveltuvuutta annosjakeluun pitää tutkia nykyistä enemmän. Kosteuden vaikutus lääkevalmisteisiin vaihtelee käytetystä dosettimallista riippuen (Donyai 2010). Samaa lääkeainetta sisältävien eri valmistajien tablettien stabiilius voi vaihdella myös samassa dosetissa säilytettäessä (Chan ym. 2007). On tärkeää tutkia annosjakelussa käytettyjen lääkevalmisteiden säilyvyyttä nimenomaan annosjakelun säilytysolosuhteissa. Muiden säilytysolosuhteiden tai eri valmistajien geneeristen valmisteiden stabiiliustutkimusten tuloksia ei voida suoraan soveltaa annosjakeluun. Kosteus voi aiheuttaa muutoksia myös lääkevalmisteen ulkonäössä. Muutos tabletin ulkonäössä voi olla haitallista, vaikka muutoksella ei olisi vaikutusta valmisteen tehoon (Lintner 1985; Chan ym. 2007; Glass ym. 2009a). Esimerkiksi kosteuden tai valolle altistumisen aiheuttamat tummat pilkut tabletissa voivat heikentää potilaan hoitomyöntyvyyttä laskemalla luottamusta lääkevalmisteeseen.

Valoherkkyys on myös huomioitava dosettijakelussa. Annosjakelussa valon mahdollinen vaikutus valmisteiden tehoon ei ole niin merkittävä kuin läpinäkyvissä doseteissa. Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikön jakelemat annosjakelupussit säilytetään valolta suojaavassa pahvikotelossa. Potilaiden ei kuitenkaan voida taata

säilyttävän pusseja aina niille tarkoitetussa kotelossa ohjeistuksesta huolimatta eikä esimerkiksi sairaala-apteekeissa ole välttämättä pahvisia koteloita käytössä. Tämän vuoksi valoherkkyys olisi syytä tutkia annosjaeltavilta valmisteilta. Valmisteiden valoherkkyys on toisaalta huomioitava koneellisessa annosjakelussa tekniseltä kannalta. Valoherkät lääkeaineet suojataan valolta pakkauksella, mutta ne voidaan suojata myös riittävän paksulla tabletin päällysteellä (Bechard ym. 1992). Esimerkiksi nifedipiini on erityisen valoherkkä lääkeaine ja siitä valmistetuilla tableteilla saattaa olla valolta suojaava päällyste. Nifedipiinitabletteja ei voida puolittaa ja jakaa puolikkaita tabletteja, koska puolitettaessa suojaava päällyste rikkoutuisi.

Suomessa ei ole ollut määräyksiä valmisteiden säilyvyyden tutkimisesta alkuperäispakkauksen ulkopuolella, kuten ei monessa muussakaan maassa. Lyhytaikaisten alkuperäispakkauksen ulkopuolisten säilyvyystutkimusten tarve on ymmärretty kuitenkin jo 1990-luvun alkupuolelta lähtien (esim. Walker 1992). Määräyksiä säilyvyyden tutkimisesta alkuperäispakkauksen ulkopuolella on alettu tehdä vuoden 2010 aikana ainakin Tanskassa ja Suomessa. Suomessa määräys ei ole vielä astunut voimaan. Ruotsissa on tehty erilliset määräykset annosjakelusta ja siihen soveltuvista valmisteista jo aikaisemmin (Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling: Läkemedelsverkets föreskrifter om maskinell dosverksamhet 2010). Määräystä on päivitetty ja tarkennettu toukokuussa 2010. Määräyksessä on muun muassa määritelty lääkevalmisteelta vaadittavat tutkimukset säilyvyydestä alkuperäispakkauksen ulkopuolella, ennen kuin se voidaan ottaa annosjakeluun. Ruotsissa lääkkeen myyntiluvan haltija hakee lupaa Ruotsin lääkelaitokselta (Läkemedelsvärket) valmisteelleen, ennen sen hyväksymistä annosjakeluun. Annosjakelun on tapahduttava niin lähellä lääkkeen käyttöä, ettei sen säilyvyysaika alkuperäispakkauksen ulkopuolella ylity.

Tanskassa annosjakeluun hyväksytyille lääkevalmisteille on määritelty säilyvyysaika neljän viikon ajan alkuperäispakkauksesta poistamisen jälkeen. Tämä on ollut ongelmana, koska neljän viikon säilyvyysaika ei ole riittänyt (Lægemiddel styrelsen 2010b). Pidempi säilyvyysaika alkuperäispakkauksen ulkopuolella myönnetään vain erillisen lupahakemuksen myötä, mitä monet myyntiluvan haltijat eivät ole käyttäneet.

Vuoden 2010 huhtikuussa Tanskan lääkelaitos onkin esittänyt suosituksen myyntiluvan haltijoille pidemmän säilyvyysajan hakemiseksi. Lupahakemukseksi sopii myös Ruotsissa hyväksytty pidennetty säilyvyysaika tunnustusmenettelyn perusteella, jos lääkevalmiste on identtinen Ruotsissa ja Tanskassa. Pidempää säilyvyysaikaa alkuperäispakkauksen ulkopuolella haettaessa myyntiluvan haltijan tulee esittää tulokset säilyvyydestä alkuperäispakkauksen ulkopuolella olosuhteissa 25 °C / 60 % RH. Valmisteen täytyy olla tutkimusten aikana ilman mitään suojaa kosteudelta tai valolta. Säilyvyystutkimuksen keston tulee olla yhtä pitkä kuin valmisteelle haettu säilyvyysaika alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Hakemuksessa tulee esittää myös mekaanisten ominaisuuksien testit annosjakelua varten. Tanskassa on eritelty myös annosjakeluun hyväksytyt pakkausmateriaalit, joihin sisältyy dosetteja ja koneellisessa annosjakelussa käytettyjä pussimateriaaleja (Lægemiddel styrelsen 2010c). Hyväksyttyjen pussimateriaalien joukossa on myös Suomessa käytössä oleva polyeteenilaminoitu sellofaani.

Suomessa on tehty luonnos Lääkevalmisteen myyntiluvan ja rekisteröinnin hakemista ja ylläpitämistä koskevan määräyksen 1/2009 muuttamisesta, jonka perusteella ensi vuoden alusta Suomessakin vaaditaan säilyvyystutkimukset alkuperäispakkauksen ulkopuolella annosjakelupakkauksille (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean määräysluonnos 4/2010). Säilyvyystutkimuksen tulosten tulee kattaa koko haettu kestoaika, joka voi olla 3-6 kuukautta. Säilyvyystutkimukset on suoritettava 25 °C:ssa ja 60 % suhteellisessa kosteudessa. Lisäksi hakemukseen tulee liittää selvitys valmisteen valoherkkyydestä.

2.4.1 Annospussit

Tällä hetkellä Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä käytettävä annospussimateriaali on polyeteenilaminoitua sellofaania (katso tarkempi koostumus taulukko 4). Pussimateriaali on läpinäkyvää, joten valmisteet eivät ole pussissa valolta suojassa. Pussinauhalle on pahvinen säilytyskotelo, mutta vaikka apteekit ovat velvollisia ohjeistamaan oikeasta säilytystavasta, asiakkaiden ei voida taata säilyttävän pussinauhaa aina valolta suojaavassa kotelossa.

Lääkevalmisteilla saattaa olla interaktioita annospussimateriaalin kanssa. Mikäli lääkeaineella on yhteisvaikutus muovisen pussimateriaalin kanssa, se saattaa adsorboitua muoviin, tässä tapauksessa polyeteeniin (Lintner 1985). Toisaalta myös muovimateriaali saattaa adsorboitua lääkevalmisteeseen. Lääkevalmisteet ovat kuitenkin annospusseissa vähän aikaa, suurin osa keskimäärin kahden viikon ajan. Tässä ajassa todennäköisesti ei ehdi tapahtua merkittävää lääkevalmisteen yhteisvaikutusta pussimateriaalin kanssa.

Muovi on pakkausmateriaalina lasia huonompi, koska se läpäisee kaasuja sekä ulkoa sisälle että sisältä ulos (Lintner 1985). Siksi muovisista pakkausastioista tutkitaan muun muassa vesihöyryn läpäisevyys. Se on tutkittu myös annospussimateriaaleista. Myös muut kaasut, kuten happi ja hiilidioksidi, läpäisevät muovisen materiaalin ja voivat vaikuttaa valmisteeseen. Joidenkin lääkevalmisteiden alkuperäispakkaus on lasipurkki, mikä saattaa viitata lääkevalmisteen kosteusherkkyyteen, jolta lasipurkki suojaa muovista paremmin.

Lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista pakkausmateriaaliin tai syitä tietyn pakkausmateriaalin valinnalle ei tiedä kuin lääkkeen valmistaja. Siksi olisi tärkeätä saada tiedot valmisteen säilymisestä pakkauksen ulkopuolella suoraan valmistajalta.

2.4.2 Kosteuden vaikutus

Stabiiliustestit tehdään lääkevalmisteille viranomaisohjeiden mukaan erilaisissa lämpö- ja kosteusolosuhteissa: 25 °C / 60 % suhteellinen kosteus, 30 °C / 65 % suhteellinen kosteus ja 40 °C / 75 % suhteellinen kosteus (ICH Guideline Q1A(R2) 2003). Näistä erityisesti nopeutetut säilyvyystutkimukset (40 °C / 75 % RH, 6 kuukautta) ovat haasteelliset kosteusherkille lääkevalmisteille (Allison ym. 2001). Säilyvyystutkimuksilla määritetään lääkevalmisteen säilyvyysaika (ICH Guideline Q1A(R2) 2003). Säilyvyystutkimuksissa lääkevalmisteen on oltava siinä pakkauksessa, jossa se markkinoidaan. Kosteusherkillä lääkevalmisteilla pakkauksen merkitys valmisteen suojana on tärkeä, jotta valmiste säilyy kestoajan loppuun asti.

Kosteusherkät valmisteet ovatkin alttiina kemialliselle tai fysikaaliselle hajoamiselle annosjakeluprosessin aikana, mikäli tuotantotilojen ilman kosteus nousee korkeaksi. Valmistaja voi tehdä lisäksi säilyvyystutkimuksia lääkevalmisteelle pakkauksen ulkopuolella, mutta viranomaiset eivät tällaisia tutkimuksia vielä vaadi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean määräysluonnoksen (4/2010) tullessa voimaan todennäköisesti vuoden 2011 alusta, Suomessa vaaditaan säilyvyystutkimukset alkuperäispakkauksen ulkopuolella annosjakelupakkaukselle. Ruotsissa vastaava määräys on tullut voiman jo aikaisemmin (Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling: Läkemedelsverkets föreskrifter om maskinell dosverksamhet 2010).

Kosteuden aiheuttama lääkevalmisteen hajoaminen voi olla fysikaalista tai kemiallista. Kosteuden ja lämmön vaikutuksesta lääkevalmisteiden murtolujuus voi heiketä, niiden hajoamisaika pidentyä ja liukeneminen huonontua (Chan ym. 2007). Hajoamisajan pidentyminen ja liukenemisen huonontuminen saattavat vaikuttaa lääkevalmisteen hyötyosuuteen sitä vähentävästi. Kosteus saattaa myös kasvattaa tablettien murtolujuutta (Donyai 2010). Murtolujuuden kasvaminen ei todennäköisesti tuota ongelmia annosjakeluprosessissa. Tabletin heikentyminen sen sijaan voi aiheuttaa suuremman alttiuden valmisteen rikkoutumiselle annosjakeluprosessin aikana.

Lääkevalmisteiden käyttäytyminen eri kosteusolosuhteissa vaihtelee merkittävästi apuaineiden vedenottokyvyistä riippuen (Dalton ja Hancock 1997). Apuaineen veden sorptio riippuu muun muassa sen amorfisuudesta (Airaksinen ym. 2005). Ympäristön ilman kosteustason vaikutus formulaatioon riippuu siis apuaineista. Siten samaa lääkeainetta sisältävien geneeristen valmisteiden käyttäytyminen korkeassa ilman kosteuspitoisuudessa voi vaihdella riippuen siitä, mitä apuaineita formulaatiossa on käytetty. Riippuen veden määrästä ja sijainnista formulaatiossa, kosteus voi aiheuttaa kemiallisia ja fysikaalisia muutoksia lääkevalmisteissa (Ahlneck ja Zografi 1990). Apuaineiden veden sorptiosta aiheutuva kosteus lääkevalmisteessa voi indusoida vaikuttavan aineen kiinteän tilan faasimuutoksiin (Airaksinen ym. 2005). Kosteus voi aiheuttaa esimerkiksi polymorfisen muutoksen vaikuttavassa aineessa. Lääkeaineiden polymorfeilla on erilaiset kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet. Polymorfinen muutos

lääkevalmisteessa voi aiheuttaa muutoksen lääkeaineen liukoisuudessa ja hyötyosuudessa ja siten tehdä valmisteesta jopa tehottoman (Behme ja Brooke 1991; Rustichelli ym. 2000). Siten apuaineiden ominaisuuksilla on vaikutusta valmisteen stabiiliuteen. Koneelliseen annosjakeluun soveltuvuudessa voi geneeristen valmisteiden välillä olla suuriakin eroja valmisteissa käytetyistä apuaineista riippuen. Jokaisella apuaineella, lääkeaineella ja siten myös formulaatiolla on erilainen taipumus veden sorptioon (Dalton ja Hancock 1997). Toisiin valmisteisiin tuotantotilan ilman korkea kosteuspitoisuus voi vaikuttaa merkittävästi enemmän kuin toisiin. Jokaisen valmisteen alttius muutoksille kosteuden vaikutuksesta tulisi siis tutkia erikseen, mieluiten lääkkeen valmistajan toimesta.

2.4.3 Lämmön vaikutus

Lämpötilan muutoksilta lääkevalmistetta ei voida suojata edes pakkauksen ominaisuuksilla. Normaalissa annosjakeluprosessissa lämmön vaikutus ei ole yhtä merkittävä kuin kosteuden vaikutus. Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä tuotantotilojen lämpötila on kontrolloitu alle 25 °C:seen. Kuitenkin annosjakeluprosessissa annospussien sivujen saumauksen aikana lääkevalmisteet altistuvat saumauslaitteen vaikutuksesta noin 75 °C lämmölle. Yleensä altistus ei kestä kuin sekunnin, mutta jos kone pysäytetään kesken työn, altistus voi kestää pidempään.

Polymorfiset muutokset lääkevalmisteiden vaikuttavissa aineissa voivat aiheuttaa muutoksia lääkkeen hyötyosuuteen ja kliiniseen tehoon (Rustichelli ym. 2000). Lääkeaineissa eri polymorfiset muodot ovat yleisiä (Rustichelli ym. 2000; Grzesiak ym. 2003). Jopa kolmasosalla lääkeaineista esiintyy polymorfisia muotoja. Muutokset ovat todellinen huomioon otettava riski lääkkeen valmistuksessa. Polymorfeilla on erilainen kiderakenne, mikä vaikuttaa sen kemiallisiin ja fysikaalisiin ominaisuuksiin (Rustichelli ym. 2000). Polymorfit voivat muuntua toisikseen faasimuutosten tai liuottimen vaikutuksesta. Faasimuutoksia voi aiheuttaa esimerkiksi lämpö tai mekaaninen rasitus. Polymorfisia muutoksia voi aiheuttaa esimerkiksi lääkeaineen kiteiden hiertämisen aiheuttama mekaaninen rasitus (Karjalainen ym. 2005). Annosjakelukoneissa mekaaninen rasitus on niin pientä, ettei se todennäköisesti aiheuta polymorfisia

muutoksia. Lisäksi formulaatio suojaa lääkeainetta mekaaniselta rasitukselta. Lämpö on koneessa suurimmillaan annospussien saumauslaitteen kohdalla, mikä on ainoa potentiaalinen kohta faasimuutoksille altistumiselle koneellisen annosjakeluprosessin aikana. Mikäli faasimuutos tapahtuu, se voi aiheuttaa farmaseuttisen tehon menetyksen lisäksi myös muutoksia aineen veden absorptioon (Karjalainen ym. 2005). Tällöin faasimuutoksella on vaikutusta myös valmisteen kosteusherkkyyteen.

Lämpötila ja kosteuden sorptio ovat toisiinsa yhteydessä. Daltonin ja Hancockin (1997) tutkimuksessa todettiin, että alhaisempi lämpötila voi lisätä formulaation veden sorptiota verrattuna korkeampiin lämpötiloihin etenkin kosteusherkissä formulaatioissa. Tutkimuksessa alhaisessa lämpötilassa tehdyt mittaukset oli tehty 5 °C:ssa ja korkeammassa lämpötilassa tehdyt mittaukset 30 °C:ssa ja 50 °C:ssa (75 % suhteellinen kosteus). Siten lämpötilalla on tärkeä merkitys formulaation säilytyksen aikana; se ei saa olla liian alhainenkaan kosteusherkillä valmisteilla.

3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tablettien ominaisuuksien vaikutusta valmisteen soveltuvuuteen annosjakelukoneessa jaettavaksi. Aikaisemmin ei ole systemaattisesti tutkittu koneelliseen annosjakeluun soveltuvia valmisteita. Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä valmisteen soveltumattomuuden esiintulo on ollut sattumanvaraista ja perustunut työntekijöiden havaintoihin. Ongelmien ilmetessä kasetteja ja roottoreita on korjattu ja vaihdettu toisiin. Jos tämä ei ole poistanut ongelmaa, on soveltumattomat valmisteet vaihdettu toisiin. Valmiste voi olla soveltumaton annosjakelukoneen jaeltavaksi esimerkiksi herkän rikkoutumisen tai säilyvyysongelmien takia. Valmisteen koko ja muoto voi olla sellainen, ettei sille pystytä kalibroimaan sopivaa kasettia. Olisi syytä löytää annosjakeluun soveltuvalle valmisteelle optimaaliset ominaisuudet. Tutkimuksen ensisijainen tavoite onkin saada aikaan rationaalinen tapa selvittää lääkevalmisteen ominaisuuksien perusteella sen todennäköinen soveltuvuus annosjakeluun ennen sen kokeilemista käytännössä annosjakelukoneessa. Annosjakelussa on toki huomioitava paljon muitakin seikkoja

valmisteita jakeluun valittaessa, kuten hinta ja saatavuus. Tämän tutkimuksen pohjalta valmisteiden valinnassa otetaan jatkossa huomioon seikkoja, jotka mahdollistavat sujuvan annosjakeluprosessin. Esimerkiksi annospussien korjaus vie paljon työtunteja ja hidastaa prosessia. Tutkimuksen avulla voidaan saada tietoa myös annosjakelun vaikutuksesta lääketurvallisuuteen. Lääkevalmisteissa tapahtuvat muutokset niitä säilytettäessä alkuperäispakkauksen ulkopuolella ovat lisätutkimuksia vaativa alue.

Tablettien soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun arvioitiin seuraamalla lääkevalmisteiden rikkoutumisten tai siirtymien määrää. Mitä vähemmän rikkoutumisia ja/tai siirtymisiä valmisteella oli puolen vuoden seuranta-aikana suhteessa valmisteen menekkiin, sitä paremmin annosjakelukoneeseen jaeltavaksi soveltuvana valmistetta pidettiin ja päinvastoin. Arvioituja ominaisuuksia olivat murtolujuus, koko, muoto, jakouurre (on/ei ole) ja päällyste (on/ei ole). Ominaisuuksien perusteella pyritään löytämään optimaalinen valmiste annosjakeluun.

Tutkimuksen tavoitteena oli myös selvittää kosteuden ja lämmön vaikutusta lääkevalmisteisiin. Annosjakeluyksikön tuotantotiloissa ilman lämpötila on säädettävissä, mutta kosteustaso ei. Tämän vuoksi tutkittiin kosteusherkkää lääkeainetta sisältävää valmistetta (Disperin 100 mg) säilyttämällä sitä olosuhdekaapissa 25 asteessa celsiusta ja 60 prosentin suhteellisessa kosteudessa. Asetyylisalisyylihappotabletista tutkittiin asetyylisalisyylihapon (ASA) hajoamistuotteen salisyylihapon (SA) määrää. Säilyvyystutkimuksen kesto oli neljä viikkoa.

Annosjakelukoneen saumauslaitteen lämpötila voi nousta jopa yli sadan celsiusasteen, jolloin kuumuus hetkellisesti (ja enintään noin 1 tunnin ajan) vaikuttaa pussin sisältöön nostaen sen lämpötilan noin 75 asteeseen celsiusta. Tämän vuoksi pro gradu -työssä tutkittiin myös lämpöherkkää lääkeainetta sisältävän valmisteen (Neurotol 200 mg) kiderakenteen muuttumista tunnin aikana 75 °C lämpötilassa.

4 AINEET JA MENETELMÄT

4.1 Tutkittavien valmisteiden valinta

Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä on kirjattu ylös kaikki annospusseihin liittyvät virheet ja niiden korjaukset. Tutkimusta varten poimittiin korjausraporteista ajalta 1.7. – 31.12.2009 virheet, jotka oli luokiteltu tuotteen siirtymäksi tai rikkoutuneeksi tuotteeksi. Tuotteen siirtymä tarkoittaa lääkevalmisteen siirtymistä väärään annospussiin, esimerkiksi aamulla otettavan tabletin siirtyminen päivän pussiin. Syitä siirtymille ei tiedetä, ja niitä pyritään selvittämään tämän tutkimuksen aikana. Mahdollisesti tabletti saattaa jäädä jumiin kuljetuskouruun tai kulkea jostain syystä liian hitaasti, jolloin se päätyy väärään annospussiin. Rikkoutunut tuote on luokittelunsa mukaisesti rikki mennyt valmiste. Tabletti voi olla murentunut, puolittunut tai siitä voi olla lähtenyt pala pois. Rikkoutumisen syynä voi olla murtuminen läpipainopakkauksen purkamisen aikana, annosjakelukoneessa putoamisen aiheuttama murtuminen tai kasetin aiheuttama rikkoutuminen. Rikkoutuminen voi myös tapahtua vasta tarkastuskoneessa kulkeutumisen aikana. Rikkoutumiselle altistavia ominaisuuksia pyritään selvittämään tutkimuksen aikana. Jaelluissa puolitetuissa tableteissa rikkoutuminen merkitsee lähes aina liian isoa tai liian pientä puolikasta. Tämä johtuu useimmiten puolittamiseen liittyvästä mekaanisesta työstä. Puolittaminen tehdään manuaalisesti, joten puolikkaat jäävät helposti erikokoisiksi.

Korjausraporttien läpikäynnin tulokset merkittiin taulukoihin ja laskettiin kunkin kuukauden (heinä-joulukuu 2009) rikkoutuneet ja siirtyneet valmisteittain ja koneittain. Näistä valittiin 10 eniten rikkoutunutta ja 9 eniten siirtynyttä valmistetta tarkempaan tarkasteluun. Valitut valmisteet pohjautuvat siis puolen vuoden seurantajaksolle. Tarkempi kuva eniten rikkoutuneista ja siirtyneistä valmisteista saataisiin pidemmältä seurantajaksolta, mikä ei ollut tämän tutkimuksen puitteissa mahdollinen. Lisäksi valittiin vähiten rikkoutuneita ja vähiten siirtyneitä valmisteita. Eniten ja vähiten rikkoutuneita/siirtyneitä valmisteita vertaamalla pyritään määrittelemään (profiloimaan) optimaalinen valmiste, joka todennäköisesti ei rikkoudu tai siirry annosjakelukoneella jaettaessa.

Eniten rikkoutuneet valittiin valmisteista, joilla rikkoutumisia oli seurantajaksolla prosentuaalisesti eniten (rikkoutuneiden määrä suhteessa valmisteen kuukausimenekkiin) joko kaikkina kuukausina tai osassa kuudesta kuukaudesta. Näistä valmisteista valittiin kymmenen suurimenekkisintä, sillä niissä rikkoutumisia on eniten määrällisesti. Kymmenen eniten rikkoutuneen joukkoon valittiin myös kaksi valmistetta (RS7 ja R8), joiden rikkoutumisten prosentuaaliset osuudet (rikkoutuneita / kuuden kuukauden kokonaisjakelumäärä) eivät olleet kovin suuria. Määrällisesti rikkoutumisia oli paljon näillä valmisteilla suuren kulutuksen takia, joten ne haluttiin mukaan seurantaan. Rikkoutuneet tabletit teettävät paljon ylimääräistä työtä, kun ne pitää vaihtaa ehjiin ja tarkistaa pussit uudelleen. Eniten rikkoutuneiden tablettien verrokiksi valittiin 10 vähiten rikkoutunutta tablettivalmistetta. Vähiten rikkoutuneiksi valittiin jakelussa olevista valmisteista ne kahdeksan, joita jaellaan eniten ja joilla ei ollut seurantajakson aikana yhtään rikkoutumista. Lisäksi valittiin kaksi valmistetta, jotka ovat suurimenekkisiä, ja joilla oli vain yksi (V4) tai kaksi (V10) rikkoutumista kuuden kuukauden aikana. Näillä rikkoutumisprosentti jäi hyvin pieneksi, alle 0,002 prosentin. Ei-rikkoutuneiden lisäksi valittiin nämä kaksi valmistetta, sillä loppujen ei-rikkoutuneiden jakelumäärät olivat niin pieniä (alle 4000 tablettia kuukaudessa). Näiden valmisteiden kohdalla ei voitaisi olla varmoja johtuiko rikkoutumattomuus valmisteen ominaisuuksista vai sattumasta. Esimerkiksi eräs valmiste oli listalla niiden valmisteiden joukossa, joilla ei ollut yhtään rikkoutumista heinä-joulukuun aikana. Kuitenkin tammikuussa 2010 sitä rikkoutui 2 tablettia. Eniten jaelluista ja vähiten rikkoutuneista karsittiin kaikki listalle osuneet kapselit, sillä ne eivät ole vertailukelpoisia tablettien kanssa. Lisäksi karsittiin valmisteet, jotka on poistettu valikoimasta tai joiden jakelu on aloitettu seurantajakson aikana tai sen jälkeen tai joilla on ollut muutoksia seurantajakson aikana. Eniten ja vähiten rikkoutuneiksi valmisteiksi valitut ja niiden ominaisuudet on listattu taulukossa 1. Eniten rikkoutuneet valmisteet on nimetty R1 – R10 ja vähiten rikkoutuneet V1 – V9. RS7 on sekä eniten rikkoutuneiden että eniten siirtyneiden valmisteiden joukossa ja VE1 vähiten rikkoutuneiden ja vähiten siirtyneiden joukossa, joten ne on nimetty molemmilla kirjaimilla (S = eniten siirtyneet, E = vähiten siirtyneet).

Taulukko 1. Eniten (R) ja vähiten rikkoutuneet (V) valmisteet (kp. = kalvopäällysteinen, d.tabl. = depottabletti, E = ei jakouurretta, O = jakouurre toisella puolen, M = jakouurre molemmin puolin, S = soikea, P = pyöreä).

Valmiste	Vaikuttava aine	Vahvuus (mg)	Lääkemuoto	Massa (g)	Korkeus (mm)	Halkaisija (mm)	Leveys (mm)	Pituus (mm)	Murtolujuus (N)	Vetomurtolujuus (MPa)	Jakouurre	Jakouurteen murtolujuus (N)	Friabiliteetti (%)	Päällyste	Muoto
R1	alpratso-laami	0,5	tabl.	130	3,4		5,6	9,1	43,3	1,10	O	18,5	0,23	ei	S
R2	enalapriili	5	tabl.	93	2,6	6,6			52,7	1,97	O	41,3	0,05	ei	P
R3	enalapriili/ hydrokloori-tiatsidi	20/ 12,5	tabl.	193	3,6		5,6	11,1	58,0	1,23	M	30,9	0,16	ei	S
R4	karbidoba/ levodopa	12,5/ 50	tabl.	115	3,1		5,1	9,6	50,6	1,43	O	22,2	0,17	ei	S
R5	karvediloli	12,5	tabl.	99	2,5	7,1			55,3	2,00	M	54,0	0,10	ei	P
R6	karvediloli	25	tabl.	200	3,1	9,1			59,5	1,35	M	67,4	0,17	ei	P
RS7	paraseta-moli	1000	kp. tabl.	1231	7,8		10,2	20,2	334,8	1,80	O	218,7	0	on	S
R8	paraseta-moli	500	tabl.	601	4,1	13,1			159,1	1,91	O	138,3	0,24	ei	P
R9	kolekalsi-feroli/ kalsium	0,0025 / 93	tabl.	642	3,4	13,2			94,4	1,36	E		0,19	ei	P
R10	ramipriili/ hydrokloori-tiatsidi	2,5/ 12,5	tabl.	80	2,2		4,5	8,1	85,7	3,89	M	90,6	0,38	ei	S
VE1	askorbiini-happo	500	kp. tabl.	694	6,0	11,2			245,7	2,32	E		0	on	P
V2	enalapriili	20	tabl.	370	4,8	10,1			90,6	1,19	O	80,1	0,08	ei	P
V3	essitalo-praami	5	kp. tabl.	92	2,7	6,1			140,3	5,37	E		0	on	P
V4	essitalo-praami	10	kp. tabl.	130	3,8		5,6	8,1	147,2	3,62	O	76,8	0	on	S
V5	etilefriini	5	tabl.	84	2,3	6,1			40,3	1,79	O	61,4	0,24	ei	P
V6	felodipiini	5	d. tabl.	218	4,2	9,1			177,4	2,93	E		0	on	P
V7	hydrokloori-tiatsidi	25	tabl.	120	2,4	7,0			59,8	2,30	O	58,8	0,17	ei	P
V8	litium	300	kp. tabl.	355	4,4	9,2			78,6	1,23	O	79,9	0	on	P
V9	montelu-kasti	10	kp. tabl.	204	3,6	9,1			79,3	1,53	E		0	on	P
V10	simvasta-tiini	20	kp. tabl.	284	4,3		6,1	11,8	254,5	4,19	O	82,2	0	on	S

Jakeluvirheistä voidaan laskea virheaste (error rate). Virheaste lasketaan jakamalla havaittujen virheiden määrä kokonaisjakelumäärällä (Bohand ym. 2009). Siirtymä on yksi koneellisen annosjakelun jakeluvirheistä. Tässä tutkimuksessa siirtymien virheasteet on laskettu prosentuaalisina eli havaittujen virheiden määrä jaettuna kokonaisjakelumäärällä on kerrottu sadalla. Eniten siirtyneet valmisteet valittiin valmisteista, joiden virheasteet olivat seurantajakson aikana suurimpia. Eniten siirtyneitä valmisteita valittiin vain yhdeksän, sillä kaikissa muissa valmisteissa virheasteet olivat huomattavasti pienempiä. Vähiten siirtyneiksi valittiin suurimenekkisimmät valmisteet, joilla ei ollut siirtymiä ollenkaan heinä-joulukuun aikana. Tutkimukseen valitut valmisteet ja valmisteiden ominaisuudet on listattu taulukkoon 2. Eniten siirtyneet valmisteet on nimetty S1-S9 ja vähiten siirtyneet valmisteet E1-E10. RS7 esiintyy sekä eniten rikkoutuneissa että eniten siirtyneissä valmisteissa ja VE1 sekä vähiten rikkoutuneissa että siirtyneissä valmisteissa, joten ne on nimetty molemmilla kirjaimilla.

Tarjotinjakelussa olleiden valmisteiden rikkoutumisia ja siirtymiä tarkkailtiin vain määrien suhteen koneittain ja kuukausittain. Erillisiä valmistekohtaisia tarjotinjakelun rikkoutumisia ja siirtymiä ei tarkkailtu, koska tarjotinjakelu on niin vähäistä verrattuna tavalliseen jakeluun. Tarjotinjakelun kautta menevien valmisteiden jakelumäärät myös vaihtelevat enemmän kuin kasettijakelussa. Tarjotinjakelussa rikkoutumisten aiheuttamien ominaisuuksien etsiminen olisi hyvin hankalaa, koska suurin osa rikkoutumisista on väärän kokoisia puolikkaita.

Eniten rikkoutuneiden ja eniten siirtyneiden valmisteiden kuukausittaisia rikkoutumisten/siirtymien määriä verrattiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä (Anova). Merkitsevyyden tasoksi asetettiin 0,05. Jatkotestit tehtiin Tukeyn testillä.

Taulukko 2. Eniten (S) ja vähiten (E) siirtyneet valmisteet (kp. = kalvopäällysteinen, d.tabl. = depottabletti, E = ei jakouurretta, O = jakouurre toisella puolen, M = jakouurre molemmin puolin, P = pyöreä, S = soikea).

Valmiste	Vaikuttava aine	Vahvuus (mg)	Lääkemuoto	Massa (mg)	Korkeus (mm)	Halkaisija (mm)	Leveys (mm)	Pituus (mm)	Murtolujuus (N)	Vetomurtolujuus (MPa)	Jakouurre	Jakouurteen murtolujuus (N)	Friabiliteetti (%)	Päällyste	Muoto
S1	atenololi	25	kp. tabl.	102	2,7	7,1			29,1	0,98	E		0	on	P
S2	ketiapiini	300	kp. tabl.	762	5,8		7,6	19,1	693,1	5,72	M	101,6	0	on	S
S3	lisinopriili	5	tabl.	108	2,2	7,1			70,5	2,83	O	68,7	0,235	ei	P
S4	losartaani	12,5	kp. tabl.	93	3,0	6,1			81,6	2,81	E		0	on	P
S5	metenamiini	1000	kp. tabl.	1082	7,5		9,1	20,1	296,3	1,72	O	118,7	0	on	S
S6	metformiini	750	d. tabl.	1191	7,7		9,6	20,4	430,4	2,39	E		0	on	S
RS7	parasetamoli	1000	kp. tabl.	1231	7,8		10,1	20,2	334,8	1,80	O	218,7	0	on	S
S8	perfenatsiini/ amitriptyliini	4/25	kp. tabl.	272	4,6	9,1			92,1	1,41	E		0	on	P
S9	risperidoni	0,25	kp. tabl.	78	2,5	6,1			73,3	3,06	O	46,4	0	on	P
VE1	askorbiini-happo	500	kp. tabl.	694	6,0	11,2			245,7	2,32	E		0	on	P
E2	memantiini	20	kp. tabl.	313	4,4		7,2	13,2	249,4	3,51	E		0	on	S
E3	glukosamiini	400	kp. tabl.	930	6,9	12,1			158,8	1,22	E		0	on	P
E4	metoprololi	47,5	d. tabl.	440	6,4		7,2	14,3	200,0	1,86	M	90,7	0	on	S
E5	monivitamiini		tabl.	440	5,5	9,8			200,3	2,36	E		0	on	P
E6	isosorbididi-nitraatti	20	tabl.	111	3,4	6,0			35,7	1,09	O	23,1	0,364	ei	P
E7	olantsapiini	10	tabl.	279	4,4	9,1			81,3	1,28	E		0,125	ei	P
E8	risperidoni	1	kp. tabl.	103	2,9		4,2	8,3	223,6	7,96	O	43,4	0	on	S
E9	spironolaktoni	25	tabl.	118	2,5	7,0			47,8	1,72	E		0,083	ei	P
E10	tematsepaami	20	tabl.	235	3,2	9,1			30,5	0,67	O	38,4	0,192	ei	P

4.2 Tablettien ominaisuuksien vertailu

Eniten ja vähiten rikkoutuneita ja siirtyneitä tabletteja analysoitiin PCA -analyysillä (principal component analysis, pääkomponenttianalyysi), joka tehtiin ohjelmalla Simca-P (versio 10.5, Umetrics, Ruotsi). Eniten ja vähiten rikkoutuneita ja eniten ja vähiten siirtyneitä tabletteja tutkittiin omina analyyseinään, koska rikkoutuneita ja siirtyneitä tabletteja ei ole syytä tutkia keskenään. Samassa analyysissä rikkoutuneet ja siirtyneet vaikuttaisivat tulokseen vääristävästi.

PCA -analyysi on visuaalinen tapa tutkia aineistoa (Mallinnuskurssi 2003). Havainnot projisoidaan eri suuntiin ellipsoidiksi. Saaduista kuvista tutkitaan, kuinka havainnot ryhmittyvät ja korreloivat eri muuttujien kanssa. Lähekkäiset pisteet esittävät samankaltaisia havaintoja. Kun muuttujia on useita, PCA-analyysi on havainnollistava tapa tutkia eri ominaisuuksien vaikutusta ja tutkittavien valmisteiden samankaltaisuutta. Mitä samankaltaisemmat valmisteet ovat, sitä lähempänä toisiaan niiden pisteet ovat kuvassa. PCA -analyysistä saadaan sekä varsinainen analyysikuva, että selitekuva. Selitekuvasta nähdään eri ominaisuuksien vaikutuksen valmisteisiin. Mitä kauempana origosta tietty ominaisuus on, sitä voimakkaampi vaikutus ominaisuudella on. Valmisteiden asettumisesta nähdään ominaisuuksien vaikutus valmisteisiin. Mitä suurempi jonkin ominaisuuden lukuarvo on valmisteella, sitä lähemmäs se siirtyy kyseisen ominaisuuden pistettä.

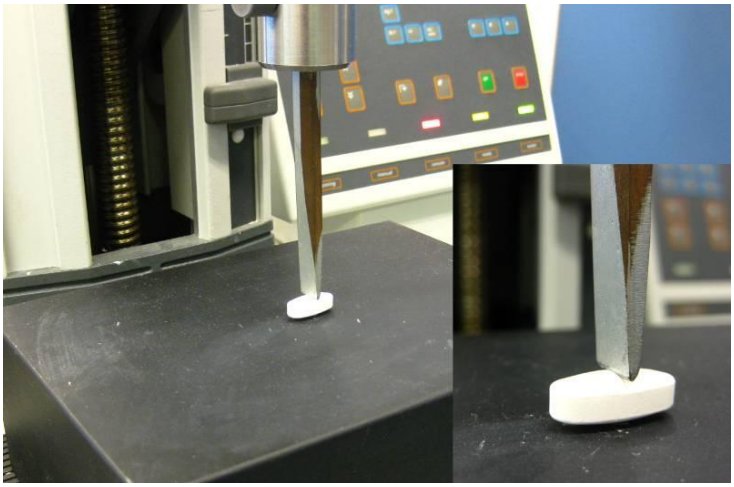
Kustakin valmisteesta mitattiin kymmenen tabletin massa, dimensiot ja murtolujuus. Päällystämättömistä tableteista mitattiin lisäksi 20 tabletin friabiliteetti (100 kierrosta) ja jakouurteellisista tableteista jakouurteen murtolujuus. Friabiliteetin arvo päällystetyillä tableteilla on 0. Pyöreistä tableteista dimensioina mitattiin tabletin korkeus (= paksuus) ja halkaisija, soikeista tableteista korkeuden lisäksi pituus ja leveys. PCA -analyysiin otettiin mukaan myös muoto (1 = pyöreä, 2 = soikea), päällyste (1 = ei ole, 2 = on) ja jakouurre (1 = ei ole, 2 = on, toisella puolen, 3 = on, molemmilla puolin tablettia).

Lisäksi mukaan otettiin vetomurtolujuus (tensile strenght). Tablettien vetomurtolujuus laskettiin kaavalla:

$$\sigma = \frac{2F}{\pi \cdot DT},$$

missä F = murtolujuus, D = tabletin halkaisija ja T = tabletin paksuus (Aulton 2002). Samaa kaavaa käytettiin kaikkiin tabletteihin, vaikka se ei ole sellaisenaan käyttökelpoinen kuperiin ja/tai soikeisiin tabletteihin. Käytössä ei ollut sellaista välineistöä, jolla tabletin reunan paksuus olisi pystytty mittaamaan. Kaava on riittävän soveltuva tarkoitukseen tässä tapauksessa muissakin kuin tasapintaisissa tableteissa.

Tablettien massat punnittiin ylätasovaa'alla (Mettler PM400, Mettler Instrumenter Ag, Sveitsi). Tablettien dimensiot mitattiin mikrometrillä (Sony U30-F Digital Indicator, Japani). Murtolujuudet määritettiin Schleuniger – 2E -laitteella (Dr. K. Schleuniger & Co, Sveitsi) 200 newtoniin asti. Jos tabletin murtolujuus oli yli 200 N, sen murtolujuus mitattiin Lloyd LRX materiaalinkoestuslaitteella (Lloyd Instruments LTD, Englanti) 2500 N:n voimakennolla. Kun murtolujuuden mittaamiseen on käytetty eri laitteita, tuloksia ei voida vertailla suoraan toisiinsa (Lintner 1985). Tulosten analysoinnissa ei otettu huomioon tätä seikkaa, mikä saattaa aiheuttaa virheellisiä päätelmiä. Eri laitteiden antamat tulokset ovat kuitenkin suuntaa antavia, eivätkä todennäköisesti vaikuta merkittävästi tulosten analysointiin. Jakouurteen murtolujuudet mitattiin Lloydilla käyttämällä talttamaista osaa (Kuva 8). Tablettien friabiliteetti määritettiin USP:n mukaisella laitteella (Sotax Friabilator CH-4123, tyyppi EF2, Sveitsi).



Kuva 8. Lloyd LRX -materiaalinkoestuslaitteen talttapää tablettien murtolujuuksien mittaamiseen jakouurteen kohdalta.

4.3 Säilyvyystutkimus

Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä tuotantotilat on ilmastoitu, ja lämpötila on säädetty alle 25 asteeseen. Käytännössä lämpötila on 18 - 23 astetta. Ilman kosteuspitoisuus vaihtelee ulkoilman kosteustason mukaan eli se ei ole vakaa. Taulukossa 3 on esitetty lämpötila- ja kosteusmittausten keskiarvot kuukausittain ajalta heinä-joulukuu 2009.

Taulukko 3. Tuotantotilojen lämpötila- ja kosteusmittausten keskiarvot kuukausittain (mittaukset tehty päivittäin).

Tuotanto (510947)

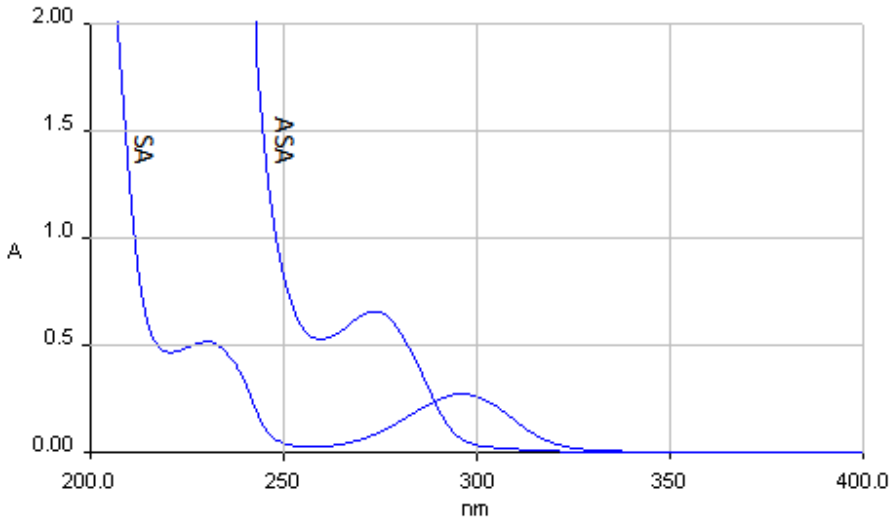
	Min	Max	Min	Max
heinäkuu	18,1 °C	21,1 °C	59,9 %RH	71,3 %RH
elokuu	19,2 °C	22,1 °C	56,5 %RH	69,0 %RH
syyskuu	19,4 °C	22,2 °C	49,3 %RH	61,4 %RH
lokakuu	18,4 °C	21,1 °C	30,1 %RH	39,6 %RH
marraskuu	18,3 °C	21,0 °C	31,4 %RH	37,0 %RH
joulukuu	17,8 °C	20,6 °C	21,2 %RH	28,7 %RH

Kosteus saattaa vaihdella monta kymmentä prosenttia kuukaudesta ja ulkoilman kosteudesta riippuen. Tuotantohuoneen ilman kosteustason yksittäisten päivien mittaustulokset vaihtelevat vuodenaikojen mukaan noin 20–30 prosentin suhteellisesta kosteudesta (marras-joulukuussa) lähes 80 prosentin suhteelliseen kosteuspitoisuuteen (elokuussa). Tutkimuksessa haluttiin selvittää kosteuden vaikutusta lääkevalmisteen tehoon. Tutkimukseen valittiin asetyylisalisyylihappo, koska se on kosteusherkkä lääkeaine (Wang ym. 1997). Sillä on myös selkeä hajoamistuote hydrolyysillä salisyylihapoksi. Valmiste valittiin annosjakeluyksikön lääkevalikoimasta. Valittu valmiste oli Disperin 100 mg.

Tableteista mitattiin mittauspisteissä kymmenen tabletin massa, dimensiot ja murtolujuus sekä 20 tabletista friabiliteetti. Tablettien dimensiot mitattiin mikrometrillä (Sony U30-F Digital Indicator, Japani). Murtolujuudet mitattiin Schleuniger – 2E -laitteella (Dr. K. Schleuniger & Co, Sveitsi). Friabiliteetti eli hankauskestävyys määritettiin USP:n (the United States Pharmacopoeia) mukaisella Sotax friabilator CH-4123 -laitteella, tyyppi EF2 (Allschwil/Basel, Sveitsi).

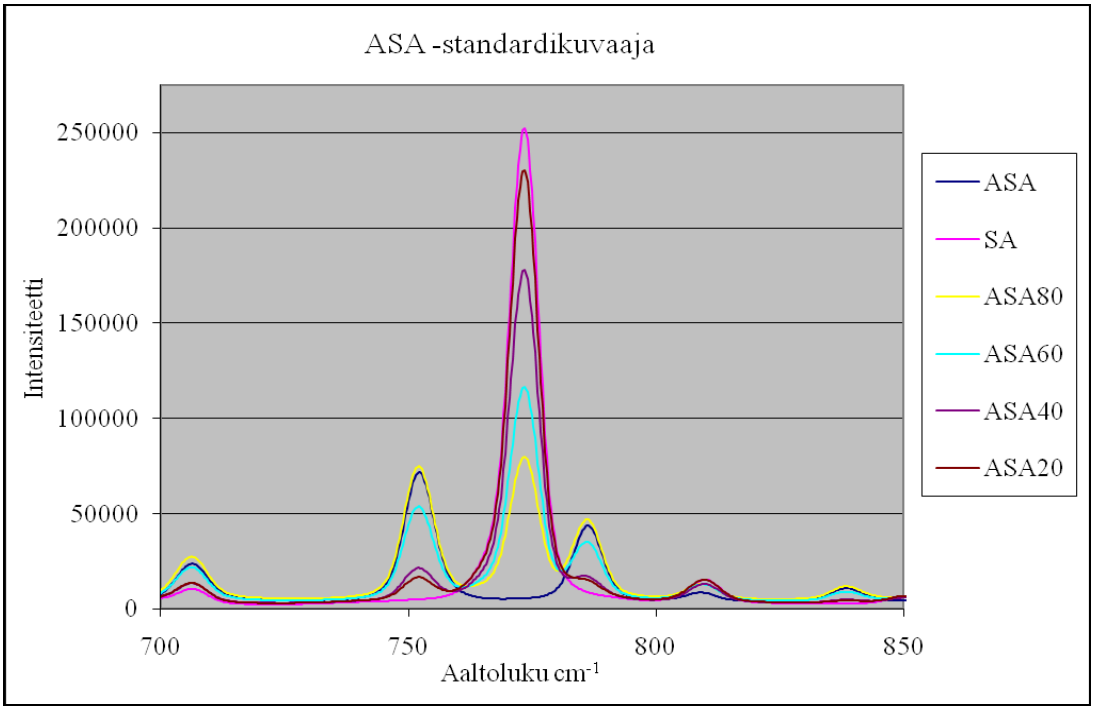
Lisäksi kymmenen tablettia tutkittiin Raman -spektrometrillä (Raman RXN Systems, malli RXN1-PhAT-785-D, Kaiser Optical Systems Inc., USA), johon on liitetty jäähdytetty CCD -ilmaisin ja ulkoinen laserlähde (Kaiser Optical Systems Inc., USA) joka toimii 785 nm aallonpituudella. Ilmaisimen lämpötila oli -60 °C. Raman -mittauksissa käytettiin ohjelmaa Holograms 4.1 (Kaiser Optical Systems).

Asetyylisalisyylihapon (ASA) ja sen hajoamistuotteen salisyylihapon (SA) määrien muutokset näkyvät hyvin Raman -spektrometrillä (Wang ym. 1997). Raman -spektroskopia valittiin analyysimenetelmäksi sen nopeuden ja yksinkertaisuuden takia verrattuna HPLC:aan. Wang kumppaneineen on todennut Raman -spektrometrian olevan soveltuva asetyylisalisyylihappotablettien ja hajoamistuotteen salisyylihapon analysoimiseen. UV -spektrofotometrillä ASA:n ja SA:n spektrit vesiliuoksessa menevät liikaa päällekkäin, jotta ne voitaisiin erottaa toisistaan (Kuva 9). Raman-spektrofotometrillä voidaan mitata suoraan tableteista, eikä tarvita näytteiden esikäsittelyä (Taylor ja Langkilde 2000).



Kuva 9. Asetyylisalisyylihapon (ASA) ja salisyylihapon (SA) vesiliuosten UV-spektrometrit menevät päällekkäin, joten niitä ei voida erottaa toisistaan.

Asetyylisalisyylihapolla ja salisyylihapolla on omat spesifit piikit Raman -spektrissä, ASA:lla kohdassa 750 cm^{-1} ja SA:lla noin 770 cm^{-1}. Tämä todettiin mittaamalla asetyylisalisyylihapon (Ph.Eur.) ja salisyylihapon (Ph.Eur.) puhdasaineiden sekä näiden sekoitusten Raman -spektrit (Kuva 10).



Kuva 10. Asetyylisalisyylihapon (ASA) ja salisyylihapon (SA) sekä näiden sekoitusten Raman -spektrit. ASA80 = ASA 80 % ja SA 20 %, ASA60 = ASA 60 % ja SA 20 %, ASA40 = ASA 40 % ja SA 60 %, ASA20 = ASA 20 % ja SA 80 %.

Wangin ym. (1997) artikkelin mukaan ASAn piikki näkyy kohdassa 1605 cm^{-1} ja SAn kohdassa 1634 cm^{-1}. Ne näkyivät myös tässä mittauksessa, mutta seurattavaksi kohdaksi valittiin salisyylihapon piikki kohdassa 770 cm^{-1}, koska se oli voimakkaampi kuin kohdan 1634 cm^{-1} piikki. Tutkimus tehtiin kvalitatiivisena. Kvantitatiivinen analyysi edellyttäisi tarkempaa analyysimenetelmää. Tabletteja ei jauhettu kuten Wangin ym. (1997) tutkimuksessa, koska jauhemassa oli rakeistettu. Suoraan tabletin pinnalta mittaamalla nähdään kosteudelle suoraan alttiina olleen pinnan muutokset. Mikäli muutoksia ei näy tabletin pinnalla, niitä tuskin on tabletin ytimessäkään. Tutkimuksen mukaan lääkeaine voidaan havaita myös kokonaisesta tabletista Raman -spektroskopialla, vaikka sitä olisi tabletissa vain pieni määrä (Taylor ja Langkilde 2000).

Säilyvyystutkimuksessa Disperin 100 mg -tabletteja säilytettiin 25 °C:ssa ja 60 %:n suhteellisessa kosteudessa. Tabletteja säilytettiin suljetussa purkissa (alkuperäispakkauksessa), avoimessa purkissa (alkuperäispakkaus, josta poistettu korkki), annosjakelupusseissa I ja II sekä annosjakelukoneen kasetissa. Säilyvyystutkimuksen kesto oli 4 viikkoa. Lääkevalmisteet ovat koneellisen

annosjakelun yhteydessä pisimmillään pois alkuperäispakkauksestaan neljä viikkoa ennen käyttöä. Annosjakelukoneen kaseteissa valmisteet ovat pisimmillään kaksi viikkoa. Tutkimuksen tavoitteiden puitteissa ei tarvita yli neljän viikon säilyvyystutkimusta. Mittauspisteet olivat viikon välein (0. piste, 1. piste, 2. piste, 3. piste, 4. piste). Mittaustulosten keskiarvoja (massa, korkeus, halkaisija, murtolujuus) analysoitiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä (Anova) merkitsevyystasolla 0,05. Jatkotestit tehtiin Tukeyn testillä.

Annospussi I on tällä hetkellä Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikössä käytössä oleva pussimateriaali LD-57. Annospussi II on uusi materiaali IB-PET, jonka käyttöönottoa harkitaan annosjakeluyksikössä. Annospussimateriaalien koostumukset on lueteltu taulukossa 4. Molemmat pussimateriaalit ovat kooltaan 140 millimetriä leveitä, kaksinkerroin (pussina) 70 millimetriä ja pituudeltaan 250 metriä (Specifications of LD-57 packing paper 2002, Specifications of IB-PET packing paper 2009). Kummassakin polyeteeni on laminoitu sellofaanin/polyesterikalvon päälle ekstruusiolla, toiselle puolen antistaattisen aineen kanssa. LD-57 -materiaalissa on käytetty PE15/PE15 eli kummallekin puolelle yhtä paksut kerrokset polyeteeniä. IP-BET -materiaalissa laminointi on tehty suhteessa PE30/PE15 eli toiselle puolen kaksi kertaa paksumpi kerros polyeteeniä (antistaattinen aine lisätty 15 µm paksuiseen polyeteeniin). LD-57 -materiaali päästää spesifikaatioihin kirjattujen arvojen mukaan kosteutta enemmän läpi kuin IB-PET -materiaali. LD-57 -materiaalin vesihöyryn läpäisyarvo on 23,1 – 23,2 g/m^2 (24 tunnin arvo, 40 °C, 90 % suhteellinen kosteus). IB-PET -materiaalin vastaava kosteuden läpäisyarvo on 4 g/m^2. Näiden arvojen perusteella IB-PET -materiaali olisi lääkevalmisteiden säilyvyyden kannalta parempi pakkausmateriaali, sillä se läpäisee vähemmän ilman kosteutta. Kummassakin pakkausmateriaalissa musteena käytetään valkoista OPP Carbon 63 White -mustetta. Molemmat materiaalit ovat japanilaisen Toshon valmistamia.

Taulukko 4. Annospussien koostumukset: tällä hetkellä käytössä oleva materiaali LD-57 ja uusi materiaali IB-PET. (Sellofaani PT = Plain Transparent = yksinkertainen läpinäkyvä) (Specifications of LD-57 packing paper 2002, Specifications of IB-PET packing paper 2009).

LD-57	
Sellofaani PT #300	20 µm ± 1.0 µm
Polyeteeni, laminoitu	30 µm ± 1.0 µm
Painettu muste	2 µm ± 0.5 µm
Kokonaispaksuus	52 µm ± 2.5 µm

IB-PET	
Inorgaaninen polyesterikalvo (antistaattinen)	12 µm ± 10 %
Polyeteeni, laminoitu	45 µm ± 10 %
Painettu muste	1 µm ± 10 %
Kokonaispaksuus	58 µm ± 10 %

4.4 Lämpöherkän lääkeaineen tutkiminen

Tuotantotiloissa lämpötila on säädeltävissä, mutta annosjakelukoneissa on pussien saumauskohdassa korkea lämpötila. Normaalissa käytössä tällä ei ole vaikutusta lääkevalmisteisiin, sillä yksi pussi viipyy saumauskohdassa noin yhden sekunnin ajan laitteen ollessa toiminnassa. Tänä aikana kuumuus ei ehdi vaikuttaa tuotteeseen. Annosjakelukoneen ongelmatilanteissa tai muiden ajotaukojen aikana yksi pussi saattaa kuitenkin seistä saumauskohdassa jopa tunnin ajan.

Tosho -annosjakelukoneen saumauslaitteen lämpötila on noin 140 °C (Xana-4001U2 Operating manual 2007). Lämpötila saumauskohdassa mitattiin laserlämpömittarilla ja tulokseksi saatiin noin 75 °C, joka valittiin tutkimuksen lämpötilaksi. Tutkittavaksi lämpöherkäksi lääkeaineeksi valittiin karbamatsepiini. Karbamatsepiinidihydraatti on lämpöherkkä karbamatsepiinin muoto (Kogermann ym. 2008). Tutkittavaksi lääkevalmisteeksi valittiin Neurotol 200 mg tabletti. Tabletin sisältämän karbamatsepiinin muodosta ei saatu tietoa ennen tutkimusta. Jos Neurotol 200 mg ei

sisällä karbamatsepiinidihydraattia, muutoksia ei välttämättä näy. Karbamatsepiinin anhydraattimuotojen muuttuminen toisiksi muodoiksi tapahtuu vasta korkeammissa lämpötiloissa (Rustichelli ym. 2000; Grzesiak ym. 2003; Kogermann ym. 2008).

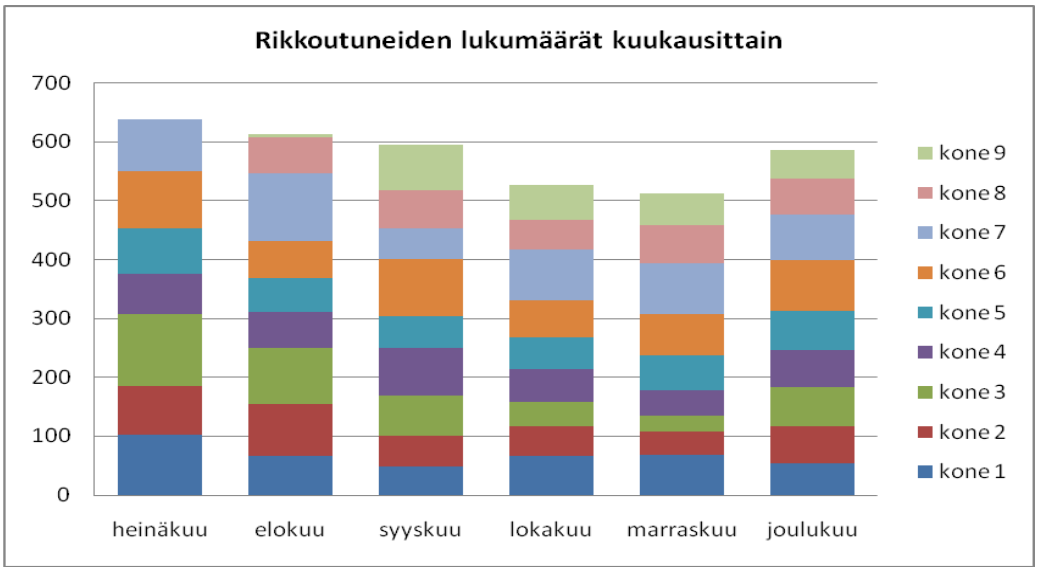
Tabletti murskattiin huhmareessa survimella ja jauhe tutkittiin jauheröntgen-diffraktometrillä (Bruker AXS Diffraktometer D8, Karlsruhe, Saksa), jolla voidaan säätää näytteen lämpötilaa (VT-XRPD = variable temperature x-ray powder diffraction). Jauheröntgendiffraktometrillä tutkitaan lääkeaineen kiinteän tilan muutoksia. Mikäli lämpö aiheuttaa karbamatsepiiniin muutoksia, se näkyy muuttuneena röntgendiffraktiokuvaajana. Kuvaajassa näkyvät muutokset saattavat viitata muuttuneeseen lääkeaineen tehoon, joka olisi annosjakelun kannalta huono asia. Ensimmäinen mittaus tehtiin huoneenlämmössä, 25 °C (aika 0 minuuttia). Näyte lämmitettiin 75 °C:seen ja mittaukset tehtiin 15, 30, 45 ja 60 minuutin kohdalla. Viimeinen mittaus tehtiin 25 °C:ssa 75 minuutin kohdalla. Mittaukset suoritettiin ohjelmalla JOB Measurement. Käytetty jännite oli 40 kilovolttia ja virta 40 milliampeeria. Mittauskulmaa muutettiin 1 aste sekunnin välein ja mittaukset tehtiin kulma-alueella 5-40 astetta (2θ).

5 TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU

5.1 Annospussien korjausraportit ja tablettien ominaisuudet

5.1.1 Eniten ja vähiten rikkoutuneet tabletit

Kuvassa 11 on esitetty tablettien rikkoutumisten määrät kuukausittain ja koneittain. Kuvan numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 1. Tuloksista nähdään, että vähiten rikkoutumisia on ollut marraskuussa ja eniten heinäkuussa.

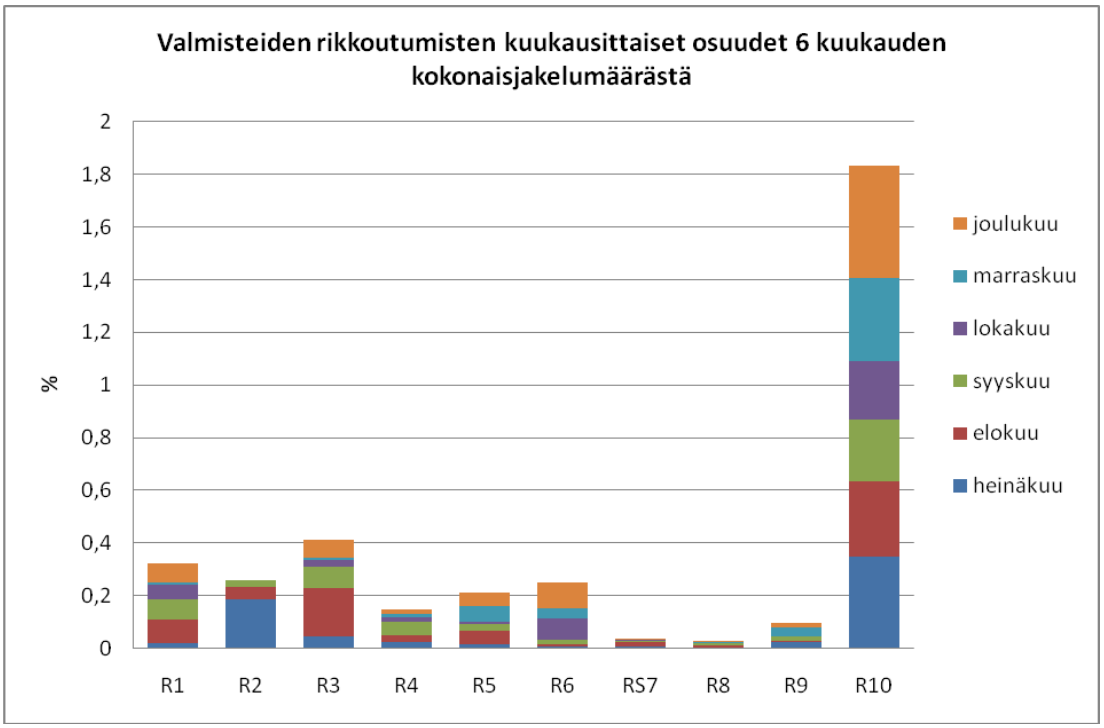


Kuva 11. Rikkoutumisten määrät kuukausittain ja koneittain.

Heinä-syyskuussa 2009 tuotantotilan ilman suhteellinen kosteus oli keskimäärin noin 60 % ja loka-joulukuussa 2009 noin 30 % (katso Taulukko 3). Joulukuussa ilman kosteuspitoisuus oli tutkimusjakson alhaisin ja heinäkuussa korkein. Tuotantotilan ilman suhteellinen kosteus vaikuttanee tablettien rikkoutumisiin. Eniten rikkoutumisia on ollut heinäkuussa, jolloin ilman kosteustaso on korkeimmillaan. Vuoden 2009 loppupuolen rikkoutumisten perusteella vähiten rikkoutumisia tapahtuu loka- ja marraskuussa. Optimaalisin kosteustaso rikkoutumisten vähentämiseksi olisi näin ollen noin 30 - 40 prosentin suhteellinen ilman kosteus. Heinäkuussa ei ole rikkoutumisia koneilla 8 ja 9, koska kone 8 otettiin käyttöön 5.8.2009 ja kone 9 24.8.2009. Yksisuuntaisen varianssianalyysin (Anova) perusteella annosjakelukoneiden ($p = 0{,}323$) tai kuukausien ($p = 0{,}817$) välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja rikkoutumisten määrässä. Koneiden välisten erojen tilastollisessa analyysissä jätettiin koneet 8 ja 9 kokonaan pois, koska niiden heinäkuun rikkoutumisten määrä (0 rikkoutumista) väärentäisivät tulosta. Kuukausien välisten erojen tilastollisessa vertailussa otettiin kaikki koneet mukaan, sillä jaeltava lääkevalmisteiden määrä on ennen koneiden 8 ja 9 käyttöönottoa ollut jaettuna muille koneille.

Aineet ja menetelmät -osiossa esiteltiin eniten ja vähiten rikkoutuneiden valmisteiden valinta tutkittavaksi valmisteiksi. Eri valmisteiden välillä oli suuriakin eroja rikkoutumisten määrässä. Kuvassa 12 on esitetty valittujen eniten rikkoutuneiden

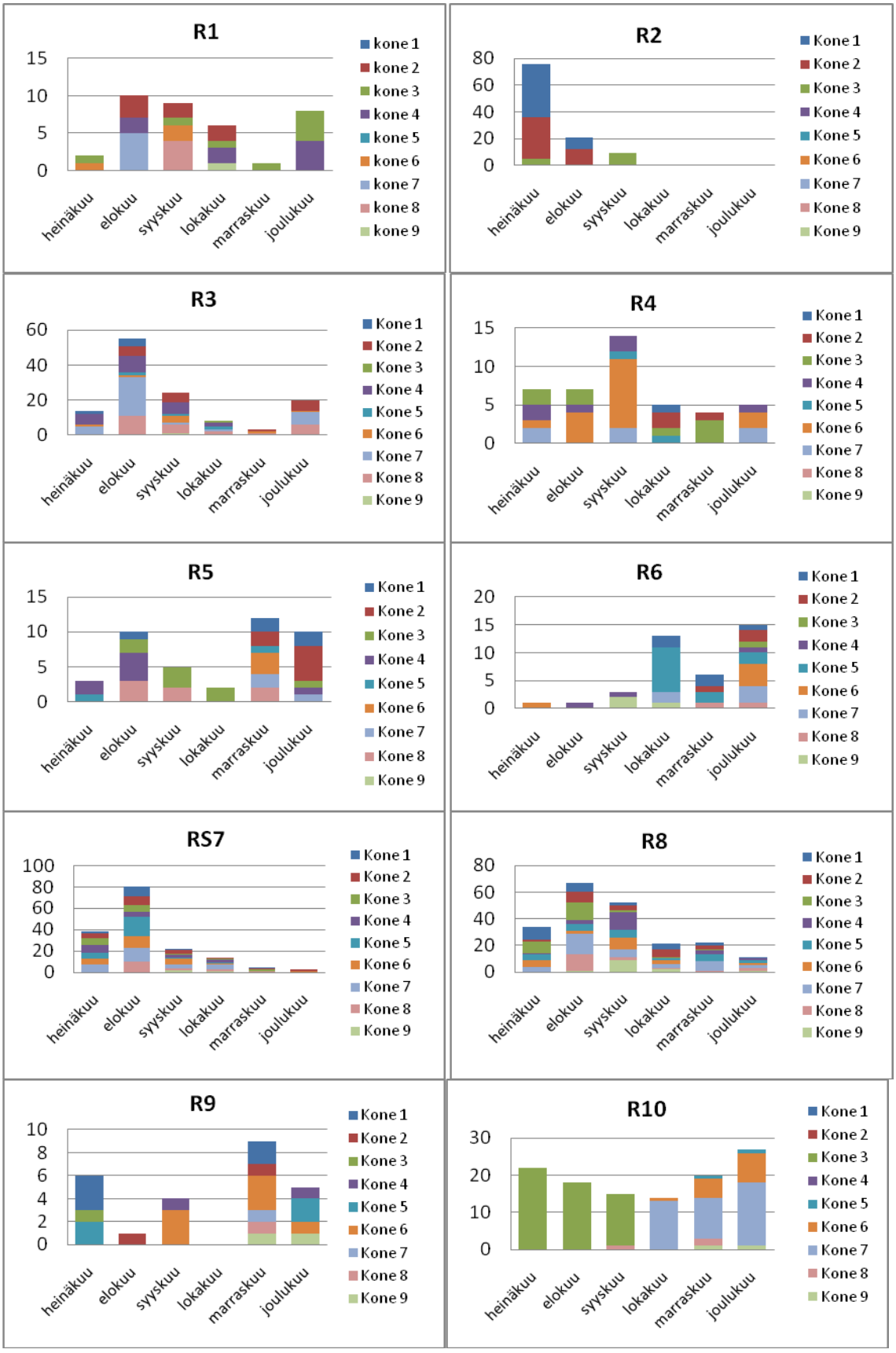
valmisteiden rikkoutumisten määrää heinä-joulukuussa 2009. Kuvan numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 1.



Kuva 12. Eniten rikkoutuneiden valmisteiden rikkoutumisten määrät kuukausittain suhteessa kuuden kuukauden kokonaisjakelumäärään.

Tulosten perusteella eniten rikkoutumisia suhteessa valmisteen jakelumäärään kuuden kuukauden seurantajakson aikana oli R10 -tablettivalmisteella (pieni, päällystämätön, jakouurre molemmin puolin). RS7 ja R8 -valmisteilla rikkoutumisia oli hyvin vähän suhteutettuna niiden kulutukseen. Näiden valmisteiden kulutus on suuri, joten myös rikkoutumisten määrä on lukumäärällisesti suuri, minkä takia ne valittiin tutkimukseen. Yleisesti ottaen rikkoutumisprosentit kullakin valmisteella olivat pieniä. Koneellisessa annosjakelussa on kuitenkin pyrittävä mahdollisimman pieneen rikkoutumisten määrään. Rikkoutumiset kasvattavat työmäärää, koska pussien korjaamiseen menee paljon enemmän aikaa kuin pussittamiseen.

Valmisteiden rikkoutumisissa oli eroja myös koneittain. Kuvassa 13 on valmisteiden rikkoutumiset koneittain ja kuukausittain.



Kuva 13. Eniten rikkoutuneiden valmisteiden rikkoutumiset kuukausittain ja koneittain.

Rikkoutumisissa näkyy suuriakin eroja koneiden välillä. Osittain tämä selittyy sillä, että valmisteet eivät välttämättä ole jokaisen koneen jakeluvalikoimassa. Esimerkiksi R10 on ollut 11.9.2009 asti koneilla 3 ja 4. Se on laitettu asteittain syys- ja lokakuun 2009 aikana koneille 5-9, ensin koneille 8 ja 9 ja poistettu koneilta 3 ja 4. Tämän takia rikkoutumisten ja koneiden välistä yhteyttä ei voida tutkia valmisteittain, voidaan tarkkailla vain rikkoutumisten määrää ja kuukausien välistä eroa. Esimerkki kosteuden vaikutuksesta on tabletti R2, jolla on ollut rikkoutumisia vain heinä-syyskuussa. Valmisteen selosteosan (Fennomed Oy 2010) mukaan sen pakkaus (muovipurkki) sisältää kuivausainetta, joten valmiste on kosteusherkkä. Heinä-syyskuussa kosteustaso on ollut korkeimmillaan, joten kosteus altistaa kyseisen valmisteen rikkoutumisille. Kesällä 2010 tämän tabletin huomattiinkin pehmenevät suuren ilman kosteustason vaikutuksesta niin, että tabletti mureni puristettaessa sitä sormien välissä (Honkanen O, henkilökohtainen tiedonanto 18.10.2010). Valmisteilla, joilla rikkoutumisia on tasaisesti joka kuukausi, ei kosteus todennäköisesti aiheuta ongelmia. Näillä valmisteilla (esimerkiksi R1 ja R10) rikkoutumisille altistaa todennäköisemmin muoto tai jakouurre.

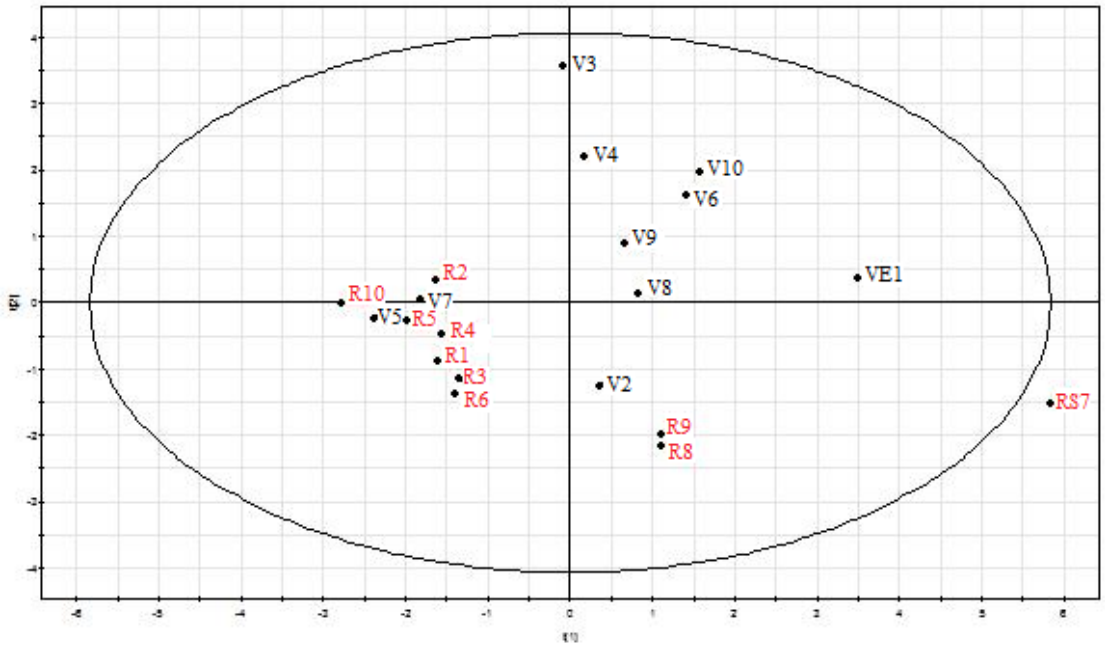
Yksisuuntaisen varianssianalyysin (Anova) perusteella R6 ($p < 0,05$), R3 ($p < 0,05$), R8 ($p < 0,01$) ja RS7 ($p < 0,001$) -valmisteiden rikkoutumisten määrät eroavat toisistaan tilastollisesti kuukausien välillä. Tukeyn-testillä selvitettiin, minkä kuukausien välillä ero on. Tukeyn-testin mukaan valmisteen R6 kuukausittaisten rikkoutumisten välillä ei ollut merkittävää eroa minkään kuukausien välillä. Tästä päätellen kyseisellä valmisteella rikkoutumiselle altistaa sen ominaisuudet, esimerkiksi melko alhainen murtolujuus ja molemmin puoleinen jakouurre.

R3 -valmisteella rikkoutumisten määrissä tilastollisesti merkitsevät erot olivat elo- ja lokakuun ($p < 0,05$) sekä elo- ja marraskuun ($p < 0,05$) välillä. Kyseisellä valmisteella eniten rikkoutumisia oli elokuussa ja vähiten loka- ja marraskuussa. Tästä päätellen kyseisen valmisteen rikkoutumiselle altistaa ilman kosteustaso, joka on elokuussa korkeimmillaan. Tabletilla on myös melko alhainen murtolujuus ja molemmin puoleinen jakouurre (ks. Taulukko 1).

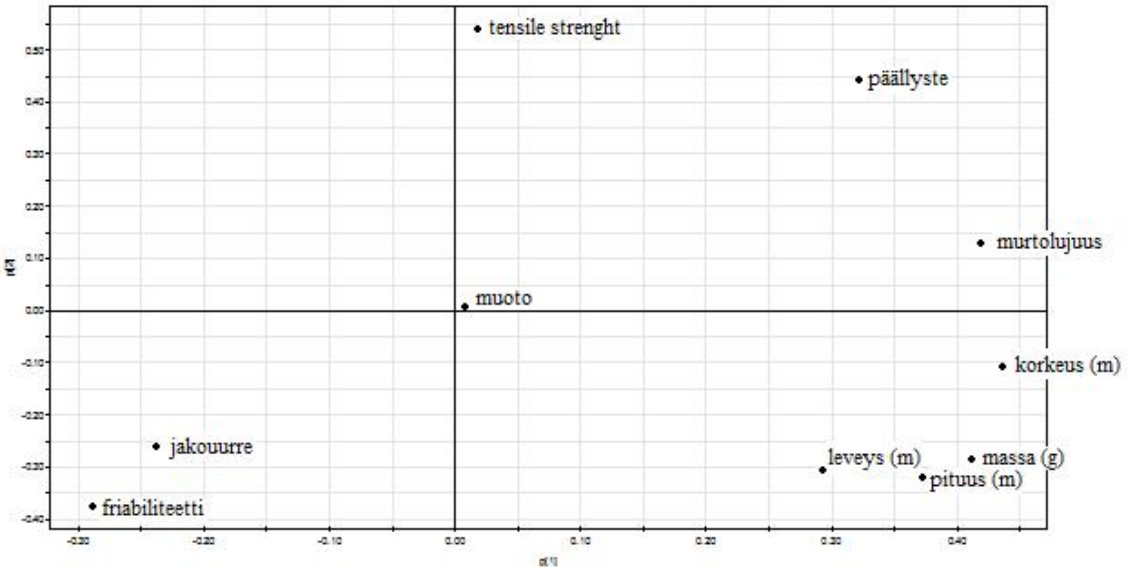
R8 tableteilla tilastollisesti merkitsevät erot rikkoutumisten määrässä oli elo- ja lokakuun ($p < 0,05$), elo- ja marraskuun ($p < 0,05$) sekä elo- ja joulukuun ($p < 0,01$) välillä. Kyseisen valmisteen rikkoutumisiin vaikuttaa todennäköisesti ilman korkea kosteustaso. Kosteuden vaikutuksesta tabletti heikkenee ja se murtuu helpommin.

RS7 tableteilla tilastollisesti merkitsevät erot rikkoutumisten määrässä oli elokuun ja kaikkien muiden kuukausien välillä (elo- ja heinäkuu $p < 0,01$, muut $p < 0,001$) sekä heinä- ja marraskuun ($p < 0,05$) ja heinä- ja joulukuun ($p < 0,05$) välillä. Elokuun rikkoutumisten määrä oli siis merkittävästi kaikkien muiden kuukausien rikkoutumisten määrästä eroava. Syy ei voi olla ainoastaan tuotantotilan ilman suuri suhteellinen kosteus, koska kosteus oli suuri myös heinäkuussa. Lisäksi RS7 tabletti on eniten rikkoutuneista tableteista ainoa päällystetty, joka suojaa valmistetta kosteudelta jonkin verran. Myös muilla rikkoutuneilla valmisteilla oli merkittävästi enemmän rikkoutumisia elokuussa. Tähän vaikuttaa todennäköisesti annosjakeluyksikössä ollut kiire, jolloin valmisteita on purettu läpipainopakkauksista paljon käsin. Käsin purkaessa rikkoutumisia tulee enemmän. Näistä valmisteista tosin vain R3 on pakattu läpipainopakkauksiin, joten se ei selitä RS7 ja R8 tablettien suurta rikkoutumisten määrää.

Eniten ja vähiten rikkoutuneita valmisteita tutkittiin ja vertailtiin PCA -analyysilla. Jotta pyöreitä ja soikeita tabletteja voitiin vertailla, pyöreiden tablettien pituudeksi ja korkeudeksi laitettiin niiden halkaisija. Kuvassa 14 on eniten rikkoutuneiden ja vähiten rikkoutuneiden tablettien PCA -analyysi ja kuvassa 15 selitteet analyysille. Valmisteiden tiedot on lueteltu taulukossa 1.



Kuva 14. Rikkoutuneiden ja vähiten rikkoutuneiden valmisteiden PCA -analyysi. R = eniten rikkoutuneet (punainen), V = vähiten rikkoutuneet (musta).



Kuva 15. Rikkoutuneiden ja vähiten rikkoutuneiden valmisteiden PCA -analyysin selitteet.

PCA -analyysin perusteella rikkoutuneet ovat suurimmaksi osaksi keskittyneet yhdelle alueelle. RS7 on ellipsin ulkopuolella ja sen voi jättää analyysistä pois, koska se ei varsinaisesti ollut eniten rikkoutuneiden valmisteiden joukossa.

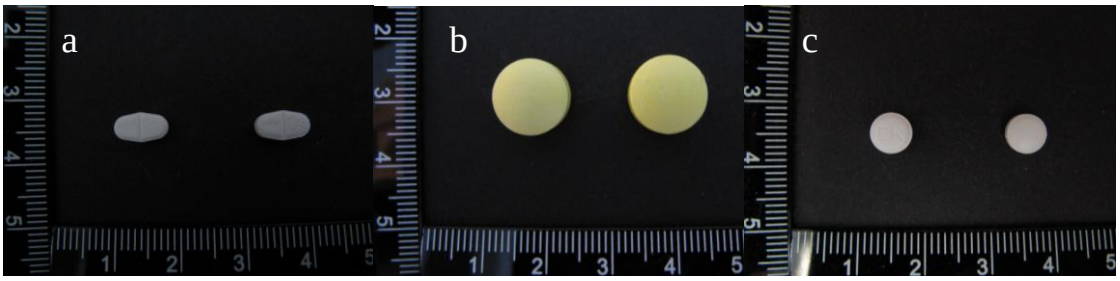
Tabletin muodolla ei näytä olevan merkittävää vaikutusta valmisteen rikkoutumiseen. Selitekuvan (Kuva 15) mukaan muodon piste on hyvin lähellä origoa, mikä tarkoittaa että muodon vaikutus valmisteisiin on vähäinen. Päällystämättömyys, jakouurre ja pieni murtolujuus tai vetomurtolujuus (tensile strenght) näyttää olevan rikkoutumiselle altistavia tekijöitä. Tämä voidaan päätellä PCA -analyysistä, koska rikkoutuneista suuri osa (R1-R6 ja R10) ovat kauimpana selitteen päällyste -pisteestä ja lähellä friabiliteetin ja jakouurteen pistettä. Nämä valmisteet ovat myös kaukana murtolujuuden ja vetomurtolujuuden pisteistä.

Rikkoutuneiden keskittymän (R1-R6 ja R10) joukossa on myös kaksi vähiten rikkoutunutta valmistetta; V5 ja V7. Niillä on molemmilla pienet murtolujuudet verrattuna muihin vähiten rikkoutuneisiin valmisteisiin. Lisäksi alttiutta rikkoutumiselle lisää päällystämättömyys ja sitä kautta friabiliteetti. Ne eivät kuitenkaan jostain syystä ole rikkoutuneet. Suurin osa vähiten rikkoutuneista valmisteista on päällystettyjä. Rikkoutuneista kaikki paitsi RS7 (jonka voi jättää analyysin ulkopuolelle) ovat päällystämättömiä. Päällyste siis vahvistaa tabletteja ja suojaa valmistetta rikkoutumiselta koneellisessa annosjakelussa. Jakouurre on rikkoutuneissa tableteissa yleisempi kuin rikkoutumattomissa. Annosjakeluun kannattaa siis valita jakouurteettomia tabletteja aina kun mahdollista. Valikoimassa on kuitenkin pidettävä myös jakouurteellisia valmisteita, koska jakouurteettomia tabletteja ei voi puolittaa.

Optimaalinen valmiste annosjakeluun on kuvassa 14 mahdollisimman kaukana eniten rikkoutuneista oleva valmiste. Tällainen on esimerkiksi V3, joka on pieni, vahva, päällystetty ja jakouurteeton tabletti (ks. Taulukko 1). Toisaalta myös VE1 tabletti on kaukana rikkoutuneista. Se on V3 tablettia isompi, mutta myös se on päällystetty, jakouurteeton ja sillä on suuri murtolujuus (ks. Taulukko 1). Kuvassa 16 on kuvat näistä valmisteista. Hyviä ominaisuuksia annosjakelussa jaeltavalle tabletille rikkoutumisten ehkäisemiseksi on siis päällysteellisyys, jakouurteettomuus ja lujuus. Pienillä, lujilla tableteilla myös vetomurtolujuus on suuri.

R10 tabletilla oli huomattavan paljon rikkoutumisia ja on esimerkki huonosti koneelliseen annosjakeluun soveltuvasta valmisteesta. Huonoon soveltuvuuteen

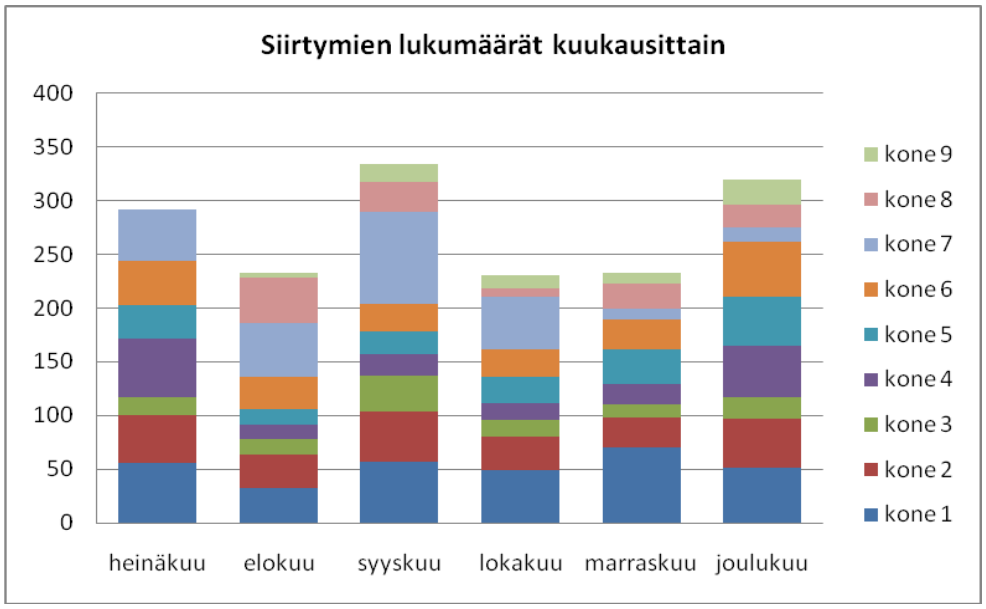
vaikuttaa todennäköisesti tabletin molemminpuolinen jakouurre, joka rikkoo tabletin herkästi (Kuva 16).



Kuva 16. Herkästi rikkoutuva valmiste R10 (a) ja rikkoutumisten kannalta optimaaliset valmisteet VE1 (b) ja V3 (c).

5.1.2 Eniten ja vähiten siirtyneet tabletit

Kuvassa 17 on esitetty siirtymien määrät kuukausittain ja koneittain kuuden kuukauden seuranta-ajalta. Numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 2.

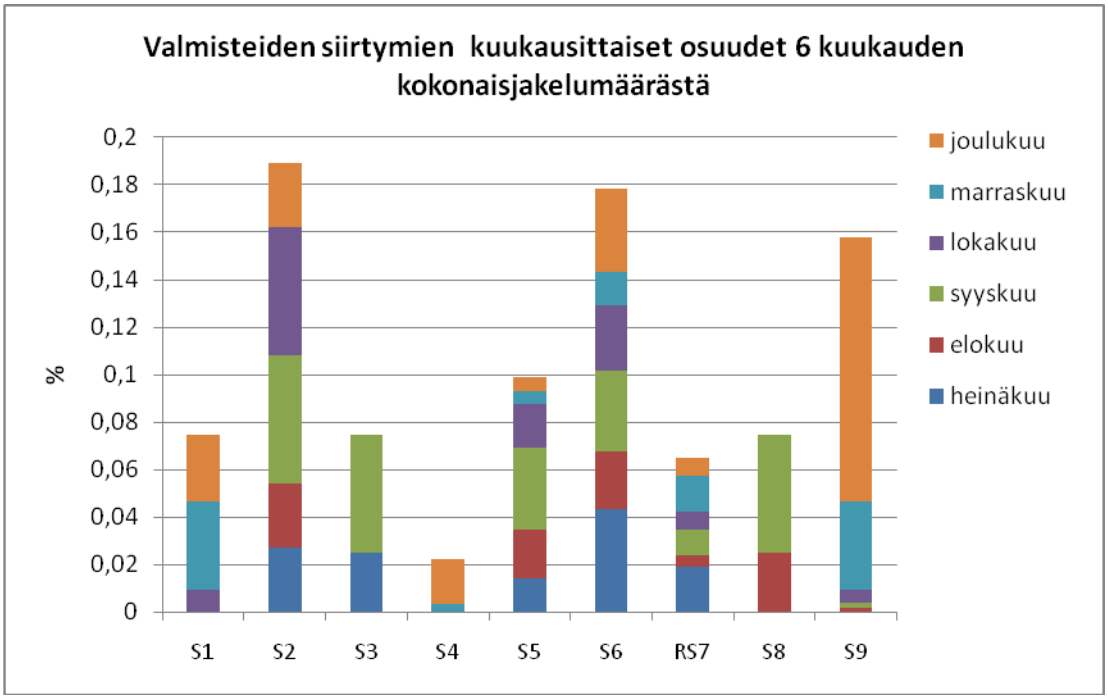


Kuva 17. Siirtymien lukumäärät kuukausittain ja koneittain.

Siirtymiä (n = 1641) tapahtui yleisesti ottaen vähemmän kuuden kuukauden seurantajakson aikana kuin rikkoutumisia (n = 3469). Vähiten siirtymiä on seurantajakson aikana ollut elo-, loka- ja marraskuussa ja eniten syyskuussa. Siirtymien määrän vaihtelu on ollut kuukausikohtaista, eikä yhteyttä esimerkiksi tuotantotilan ilman kosteustasoon voida nähdä, kuten rikkoutumisten tapauksissa. Siirtymien syitä täytyy etsiä tarkemmin siis valmisteiden ominaisuuksista. Yksisuuntaisen

varianssianalyysin (Anova) perusteella annosjakelukoneiden (p = 0,149) tai kuukausien (p = 0,592) välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa siirtymien määrässä. Koneiden välisten erojen tilastollisessa analyysissä jätettiin koneet 8 ja 9 kokonaan pois, koska niiden heinäkuun siirtymien määrä (0 siirtymää) väärentäisivät tulosta. Koneet 8 ja 9 otettiin käyttöön vasta elokuun aikana. Lisäksi kone 1 jätettiin pois RS7 -valmisteen kasetin vääränlaisen roottorin aiheuttamien normaalia suuremman siirtymien määrän takia. Kuukausien välisten erojen tilastollisessa vertailussa otettiin kaikki koneet mukaan, sillä jaeltava lääkevalmisteiden määrä on ennen koneiden 8 ja 9 käyttöönottoa ollut jaettuna muille koneille.

Kuvassa 18 on esitetty eniten siirtyneiden valmisteiden siirtymien osuudet kuuden kuukauden kokonaisjakelumäärästä kuukausittain. Numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 2.



Kuva 18. Eniten siirtyneiden valmisteiden siirtymien määrät kuukausittain valmisteen kokonaisjakelumäärästä kuudessa kuukaudessa.

Eri koneiden välillä voidaan havaita eroja tapahtuneiden siirtymien määrässä (Kuva 17). Koneella 1 on joka kuukausi paljon siirtymiä. Kuvasta 18 huomataan, että RS7 -valmisteella on siirtymiä erityisen paljon koneella 1. Tämän tutkimuksen tulosten tarkastelun yhteydessä kyseisen valmisteen koneen 1 kasetti tarkastettiin, ja huomattiin

sen roottorin olevan erilainen kuin muissa koneissa. Tämä on todennäköisesti aiheuttanut siirtymien suuren määrän koneella 1. Vanha roottori vaihdettiin samanlaiseen kuin muissa koneissa. RS7 tabletin siirtymät pitäisi poistaa analyysistä, mutta tällöin osa siirtymistä jäisi huomioimatta. Kasetin roottori ei ole ainoa syy, joka aiheuttaa ongelmia kyseisen valmisteen kohdalla sillä myös muilla koneilla on esiintynyt siirtymiä tällä valmisteella. Koneen 1 siirtymien määrää ei kuitenkaan huomioitu koneiden välisten erojen tilastollisessa analyysissä.

Eniten siirtymiä suhteessa valmisteen jakelumäärään on S2, S6 ja S9 -valmisteilla. Näilläkin siirtymien prosentuaaliset osuudet kokonaisjakelumäärästä kuuden kuukauden aikana ovat pieniä (0,06 – 0,19 %) verrattuna eniten rikkoutuneen R10 tabletin rikkoutumisten prosentuaaliseen osuuteen (1,8 %). Valmisteen jakelumäärästä riippuen siirtymien lukumäärä voi kuitenkin olla iso. Siirtymien korjaaminen vie paljon työaikaa, koska nauhasta pitää korjata kaksi pussia aina yhtä siirtymää kohden: pussi johon tabletin olisi pitänyt mennä, ja se mihin se on virheellisesti mennyt. Siksi koneellisessa annosjakelussa pitää pyrkiä mahdollisimman vähäiseen siirtymien määrään.

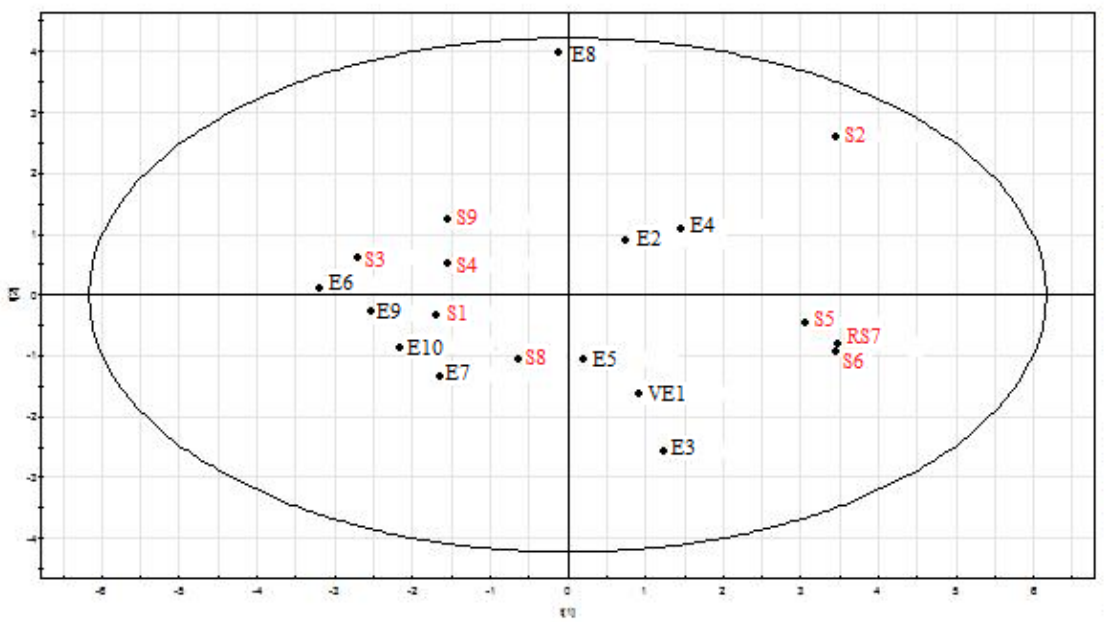
Siirtymät ovat suurimmaksi osaksi tapahtuneet yksittäin ja vain harvoilla valmisteilla oli kuuden kuukauden seurantajakson aikana yli 10 siirtymää. Tällaisia valmisteita ovat S5, S6, RS7 ja S9. Kuvassa 19 on valmisteiden siirtymät koneittain ja kuukausittain.

Kuva 19. Eniten siirtyneiden valmisteiden siirtymät kuukausittain ja koneittain.

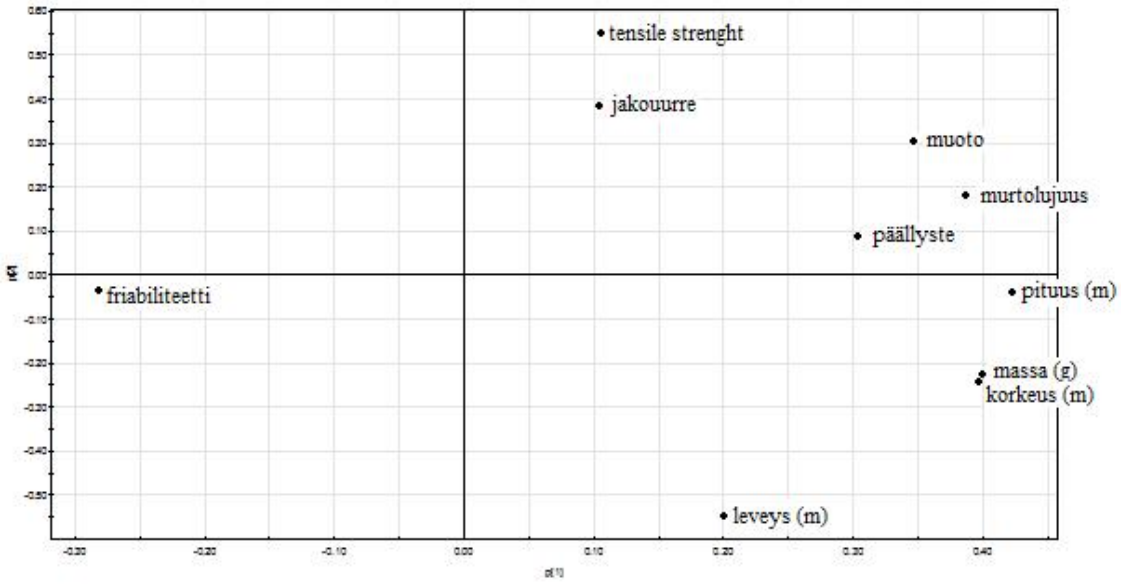
Siirtymissä nähdään suuriakin eroja koneiden välillä. Osittain tämä selittyy sillä, että valmisteet eivät välttämättä ole jakelussa jokaisessa koneessa. Tämän takia siirtymien ja koneiden välistä yhteyttä ei voida tutkia valmisteittain, voidaan tarkkailla vain siirtymien määrää ja kuukausien välistä eroa. Siirtyneistä valmisteista esimerkiksi S1, S4 ja S9 -valmisteilla on hyvin nähtävissä kuukausittainen vaihtelu. Kyseisillä valmisteilla ilman alhainen kosteustaso näyttää olevan mahdollinen siirtymille altistava tekijä. Siirtymiä on tapahtunut eniten loppuvuodesta, jolloin ilman kosteustaso on alhaisimmillaan kuuden kuukauden seuranta-ajalla (Taulukko 3). S5, S6 ja RS7 -valmisteilla siirtymiä on sen sijaan tasaisesti seuranta-ajan aikana. Niihin ei siis tuotantotilan ilman kosteustason vaihteluilla näytä olevan vaikutusta. Näillä valmisteilla tabletin koko ja muoto ovat todennäköisesti siirtymiin altistavia tekijöitä. S6 ja RS7 -valmisteilla tosin vanhan mallinen kasetin roottori on aiheuttanut normaalia enemmän siirtymiä. RS7 -valmisteella vanhan mallinen roottori on ollut koneessa 1, kuten aiemmin kerrottiin. S6 -valmisteella vanhan mallinen roottori oli koneen 7 kasetissa. Roottori vaihdettiin lokakuun 2009 lopulla. Tämän jälkeen siirtymien määrät vähenivät selkeästi (ks. Kuva 7).

Yksisuuntaisen varianssianalyysin (Anova) perusteella eniten siirtyneistä valmisteista S9 ($p < 0,001$) ja S4 ($p < 0,05$) tableteilla oli tilastollisesti merkitsevä ero kuukausittaisten siirtymien määrän välillä. Tukeyn-testillä selvitettiin, minkä kuukausien välillä merkitsevä ero on. S9 -valmisteella siirtymiä oli eniten joulukuussa ja tilastollisesti merkitsevä ero siirtymien määrässä onkin heinä- ja joulukuun ($p < 0,01$), elo- ja joulukuun ($p < 0,01$), syys- ja joulukuun ($p < 0,01$) sekä loka- ja joulukuun ($p < 0,01$) välillä. Ilman alhainen kosteustaso näyttää altistavan kyseisen valmisteen siirtymille. S4 -valmisteella oli siirtymiä vain marras- ja joulukuussa. Merkitsevyystasolla 0,05 tilastollisesti merkitsevää eroa ei kuitenkaan löytynyt Tukeyn testillä minkään kuukausien välillä. Heinä-, elo-, syys- ja lokakuun ja joulukuun välillä p-arvo oli 0,05.

Kuvassa 20 on eniten siirtyneiden ja vähiten siirtyneiden valmisteiden PCA -analyysi ja kuvassa 21 selitteet analyysille. Valmisteiden ominaisuudet on lueteltu taulukossa 2.



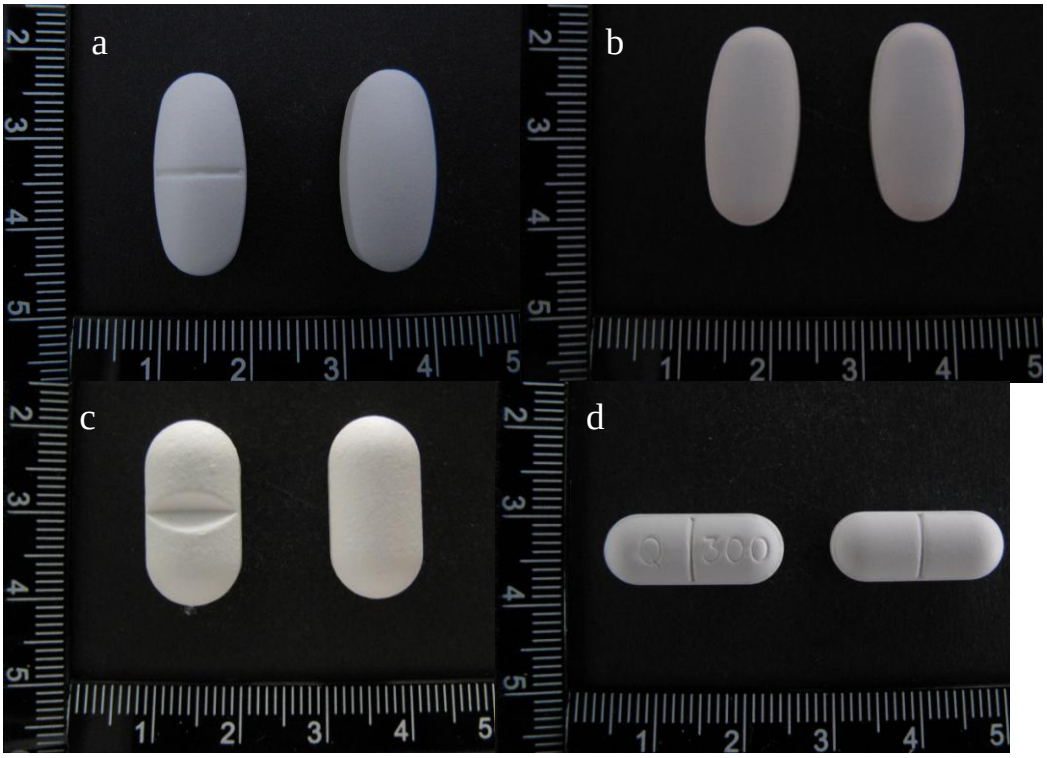
Kuva 20. Eniten ja vähiten siirtyneiden valmisteiden PCA -analyysi. S = eniten siirtyneet valmisteet (punainen), V = vähiten siirtyneet valmisteet (musta).



Kuva 21. Eniten ja vähiten siirtyneiden valmisteiden PCA -analyysin selitteet.

Siirtymien PCA -analyysistä ei saatu niin selviä tuloksia kuin rikkoutuneiden PCA -analyysistä. Tämä tarkoittaa, että siirtymät eivät ole niin selkeästi valmisteen ominaisuuksista johtuvia. Kasettien ja annosjakelukoneiden ominaisuudet vaikuttavat myös siirtymiin. Suurin osa määrällisesti eniten siirtyneistä valmisteista (S5, S6 ja RS7)

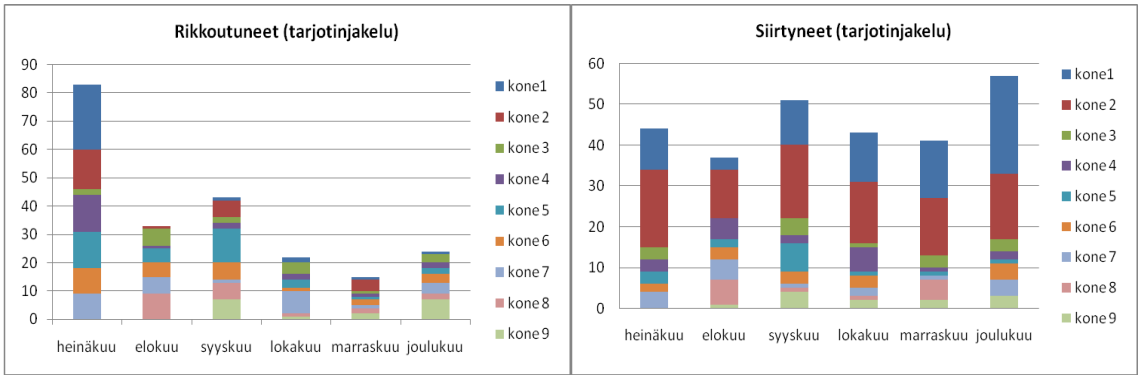
on PCA -analyysissä (Kuva 20) oikealla keskiviivan alapuolella. Nämä kaikki valmisteet ovat päällystettyjä, lujia ja suuria tabletteja (Kuva 22). Prosentuaalisesti paljon siirtynyt S2 on kuvaajassa myös oikealla, mutta ylemmäksi sitä vetää suuri vetomurtolujuus ja molemminpuolinen jakouurre. Näiden perusteella suurelle määrälle siirtymiä altistaa tabletin suuri koko, suuri murtolujuus ja päällyste. Tabletin soikea muoto voi olla yksi altistava tekijä. Suuri koko ja soikea muoto voi olla ongelma kasetin roottorissa, ja kasetti ehkä vapauttaa tabletin liian hitaasti. Tällöin tabletti ei ehdi pussiin, johon sen olisi tarkoitus mennä. Optimaalinen tablettivalmiste siirtymisten kannalta olisi siis kooltaan pieni tai keskisuuri. Päällyste ei näytä olevan selkeä ongelma, jos tabletti ei ole suuri. Kuvassa 22 on kuvat eniten siirtyneistä valmisteista.



Kuva 22. Huonosti koneelliseen annosjakeluun siirtymien kannalta soveltuvia valmisteita: a) S5, b) S6, c) RS7, d) S2.

5.1.3 Tarjotinjakelu

Kuvassa 23 on esitetty rikkoutumisten ja siirtymien määrät kuukausittain ja koneittain tarjotinjakelussa. Numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 3.



Kuva 23. Tarjotinjakelun rikkoutuneiden (vasemmalla) ja siirtyneiden (oikealla) valmisteiden määrät kuukausittain ja koneittain.

Yksisuuntaisen varianssianalyysin (Anova) perusteella koneiden välille ei saada tilastollisesti merkitseviä eroja rikkoutumisten määrässä ($p = 0{,}969$). Analyysistä jätettiin pois koneet 8 ja 9, jotka otettiin käyttöön elokuun 2009 aikana. Eniten rikkoutumisia näyttää tapahtuneen heinäkuussa ja vähiten marraskuussa. Yksisuuntaisen varianssianalyysin (Anova) mukaan tablettien rikkoutumisten määrät eri kuukausina eroavat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0{,}01$). Tukeyn testin perusteella kuukausittaisten rikkoutumisten määrien väliset erot ovat heinä- ja lokakuun ($p < 0{,}01$), heinä- ja marraskuun ($p < 0{,}01$) ja heinä- ja joulukuun ($p < 0{,}05$) välillä. Heinäkuussa rikkoutumisia on siis tapahtunut merkittävästi enemmän kuin vuoden viimeisinä kuukausina.

Tarjotin sijaitsee annosjakelukoneessa alhaalla, joten sitä kautta jaelluilla tableteilla on lyhyt matka annospussiin. Tarjottimen kautta jaellut lääkevalmisteet eivät altistu kasettien aiheuttamalle mekaaniselle rasitukselle. Rikkoutumisia kuitenkin tapahtuu myös tarjotinjakelussa. Suurin osa rikkoutumisiksi luokitelluista korjauksista johtuu puolittamisen epäonnistumisesta. Tällöin toinen puolikas on liian pieni ja toinen puolikas liian suuri ja ne kirjataan korjausraportteihin rikkoutumisina. Todellisia tablettien rikkoutumisia on vähemmän. Tutkimuksessa ei eroteltu näitä puolikkaiden vääriä kokoja rikkoutumisista. Heinäkuun suuri rikkoutumisten määrä tarjotinjakelussa voisi johtua esimerkiksi kesätyöntekijöiden kokemattomuudesta, jolloin tarkka puolittaminen on epäonnistunut useammin. Heinä- ja elokuun 2009 aikana annosjakeluyksikössä oli kiireistä, mikä saattaa myös vaikuttaa heinäkuun suureen rikkoutumisten määrään. Heinäkuun suuri ilman kosteustaso tuskin vaikuttaa

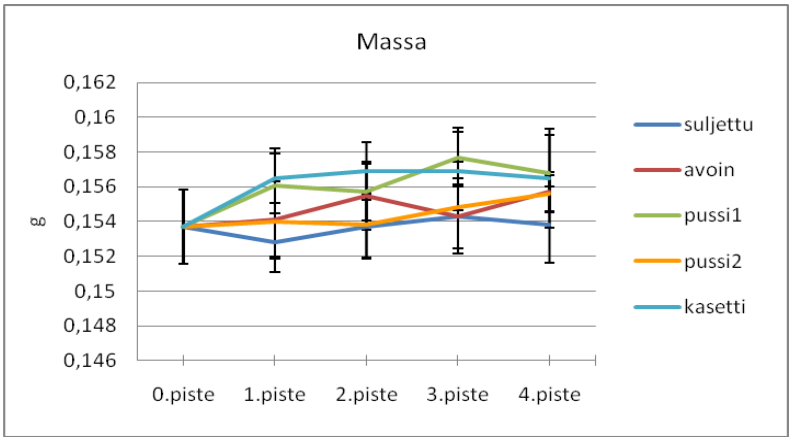
tarjotinjakelussa oleviin valmisteisiin, sillä ne ovat pois alkuperäispakkauksestaan vain vähän aikaa ennen jakelua. Toisaalta jos alkuperäispakkaus ei suojaa valmistetta kosteudelta kunnolla, kosteudella voi olla vaikutusta murtolujuuden heikkenemiseen ja siten rikkoutumisten määrään.

Siirtymiä tapahtuu tarjotinjakelussa kuukausittain keskimäärin enemmän kuin rikkoutumisia. Keskiarvoilla (siirtymät n = 45,5, rikkoutuneet n = 36,7) ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevää eroa (t-testi: p-arvo = 0,43). Siirtymien määrässä ei ole tilastollisesti merkitsevää kuukausittaista eroa (Anova: yksisuuntainen varianssianalyysi, p = 0,97). Koneiden välillä eroja on ($p < 0,001$). Tukeyn jatkotestin mukaan tilastollisesti merkitsevät erot ovat vanhojen (koneet 1 ja 2) ja uusien koneiden välillä (koneet 3-9) ($p < 0,001$). Vanhoissa koneissa tarjottimen kaukalo, jonka kautta lääkevalmisteet kulkeutuvat pakkausyksikköön, on muovinen ja uusissa metallinen. Vanhojen koneiden muovinen kaukalo on todennäköisesti sähköisyytensä takia altistavampi siirtymille. Lääkevalmisteet saattavat tarttua kiinni kaukalon seinämiin ja niiden kulkeutuminen pakkausyksikköön hidastuu.

5.2 Säilyvyystutkimus

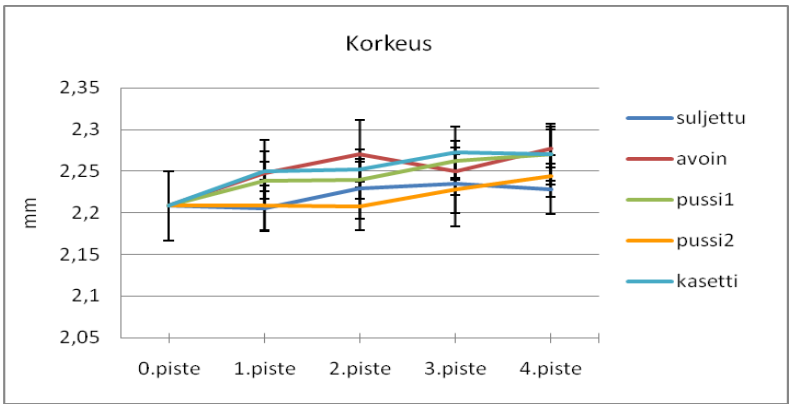
5.2.1 Mittaustulokset

Säilyvyystutkimuksen tulokset lukuun ottamatta Raman -spektrometrimittauksia on esitetty kuvissa 24 - 28. Kuvaajien numeeriset arvot on taulukoitu liitteessä 4. Kosteuden pääsy säilytysmateriaalin sisällä oleviin tabletteihin näkyy tutkimuksessa massan, korkeuden ja halkaisijan kasvuna tablettien turvotessa kosteuden vaikutuksesta.



Kuva 24. Disperin 100 mg tablettien (n = 10) massan mittaustulokset säilyvyystutkimuksessa.

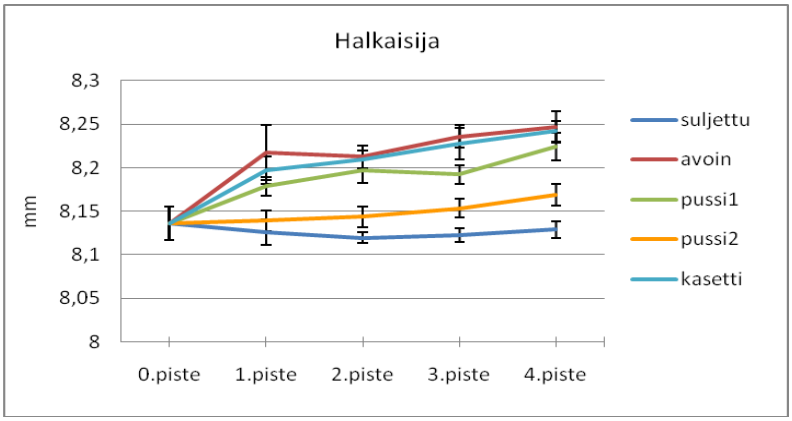
Säilyvyystutkimusten tilastollisen analyysin tulokset on esitetty liitteessä 5. Mittausten tulosten tilastollista merkitsevyyttä tutkittiin ensin yksisuuntaisella varianssianalyysillä. Massan mittaustulokset (Kuva 24) eri säilytysmuodoissa olivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan eroavia jokaisessa mittauspisteessä (1.piste $p < 0,01$, 2.piste $p < 0,001$, 3. piste $p < 0,001$, 4. piste $p < 0,05$). Tukeyn testillä selvitettiin, minkä säilytysmuotojen välillä erot olivat. Tilastollisesti merkitseviä eroja massan mittauksissa oli suljetun purkin ja pussi 1:n välillä, suljetun purkin ja kasetin välillä ja pussi 2:n ja kasetin välillä. Mittauspisteessä 3 eroja näkyi myös avoimen purkin ja pussi 1:n välillä sekä pussi 1:n ja pussi 2:n välillä. Näiden tulosten perusteella kasetti suojaa kosteudelta huonoiten ja pussi 2 suojaa paremmin kuin pussi 1.



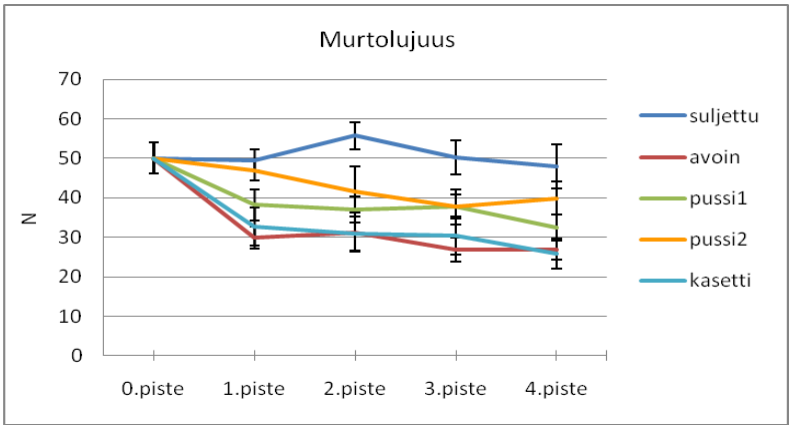
Kuva 25. Disperin 100 mg tablettien (n = 10) korkeuden mittaustulokset säilyvyystutkimuksessa.

Tabletin korkeuden mittaustulokset (Kuva 25) säilyvyystutkimuksessa eri säilytysmuodoissa olivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan eroavia jokaisessa

mittauspisteessä (1. piste $p < 0,01$, 2. piste $p < 0,001$, 3. piste $p < 0,05$, 4. piste $p < 0,01$). Tukeyn testillä eroja löytyi suljetun ja avoimen purkin välillä, suljetun purkin ja kasetin välillä, avoimen purkin ja pussi 2:n välillä ja pussi 2:n ja kasetin välillä. Suljetun purkin ja pussi 1:n välillä merkitsevä ero oli viimeisessä mittauspisteessä. Tablettien korkeusmittausten perusteella pussi 2 suojaa paremmin kuin pussi 1 ja kasettiin pääsee kosteutta yhtä hyvin kuin avoimeen purkkiin.



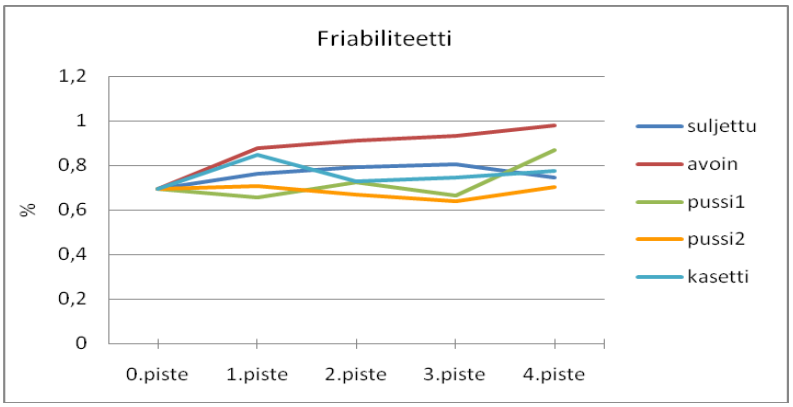
Kuva 26. Disperin 100 mg tablettien (n = 10) halkaisijan mittaustulokset säilyvyystutkimuksessa.



Kuva 27. Disperin 100 mg tablettien (n = 10) murtolujuuden mittaustulokset säilyvyystutkimuksessa.

Tabletin halkaisijan ja murtolujuuden mittaustulokset (Kuvat 26 ja 27) säilyvyystutkimuksessa eri säilytysmuodoissa olivat tilastollisesti merkitseviä jokaisessa pisteessä (kaikissa pisteissä kummankin muuttujan p-arvot olivat lähes nolla). Tukeyn testin mukaan halkaisijan mittaustuloksissa kaikki muut säilytysmuodot erosivat toisistaan tilastollisesti merkittävästi paitsi avoin purkki ja kasetti. Pussi 1 ja kasetti erosivat tilastollisesti merkittävästi toisistaan vain kahdessa jälkimmäisessä

mittauspisteessä. Suljetun purkin ja pussi 2:n välillä eroa ei ollut ensimmäisessä mittauspisteessä, mutta myöhemmin kyllä. Näiden tulosten perusteella kasetti päästää kosteutta yhtä hyvin sisälleen kuin avoin purkki, ja pussi 2 suojaa kosteudelta paremmin kuin pussi 1. Murtolujuusmittausten tuloksista tehdyn Tukeyn testin mukaan kaikki muut säilytysmuodot erosivat toisistaan tilastollisesti merkittävästi, paitsi avoin purkki ja kasetti ja pussi 1 ja pussi 2. Lisäksi suljetun purkin ja pussi 2:n välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroavaisuutta pisteessä 1. Avoimella purkilla ja pussi 1:llä ei ollut eroavaisuutta pisteessä 2. Murtolujuusmittausten perusteella voidaan päätellä että kasetti suojaa tabletteja yhtä huonosti kuin avoin purkki. Pussi 1:n ja pussi 2:n paremmuuserosta ei saatu varmuutta murtolujuusmittausten perusteella. Murtolujuuden heikkeneminen tablettien kostuessa aiheuttaa ongelmia annosjakelussa vaikka lääkevalmisteen teho ei heikkenisikään. Tabletit rikkoutuvat herkemmin murtolujuuden pienetessä, jolloin korjattavia pusseja tulee enemmän. Tabletteja olisi siis syytä suojella kosteudelta.



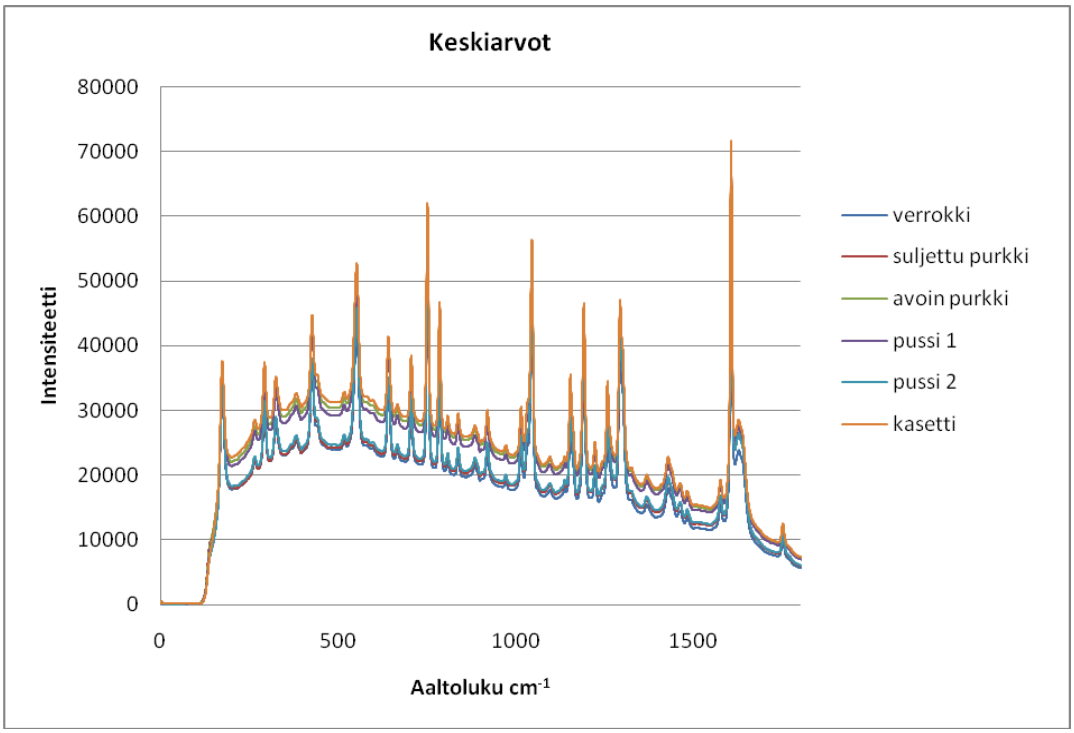
Kuva 28. Disperin 100 mg tablettien (n = 20) friabiliteetin mittaustulokset säilyvyystutkimuksessa.

Friabiliteetin mittaustuloksia (Kuva 28) ei voida vertailla tilastollisesti, koska niitä on jokaiselta mittauspisteeltä vain yksi. Friabiliteetti näyttää kasvavan tabletin kostuessa, sillä avoimeen purkkiin kosteutta pääsee todennäköisesti eniten. Friabiliteetin kasvu kertoo tabletin heikentymisestä ja altistaa rikkoutumisille. Friabiliteettimittaukset kuitenkin täyttivät farmakopean määritykset vielä 4 viikon säilyvyystutkimuksen jälkeen. Massaero saa ennen ja jälkeen friabiliteettitestin olla korkeintaan 1 %. Avoimessa purkissa säilytettyjen tablettien friabiliteettitestin tulos oli viimeisessä mittauksessa juuri ja juuri alle 1 prosentin (0,981 %).

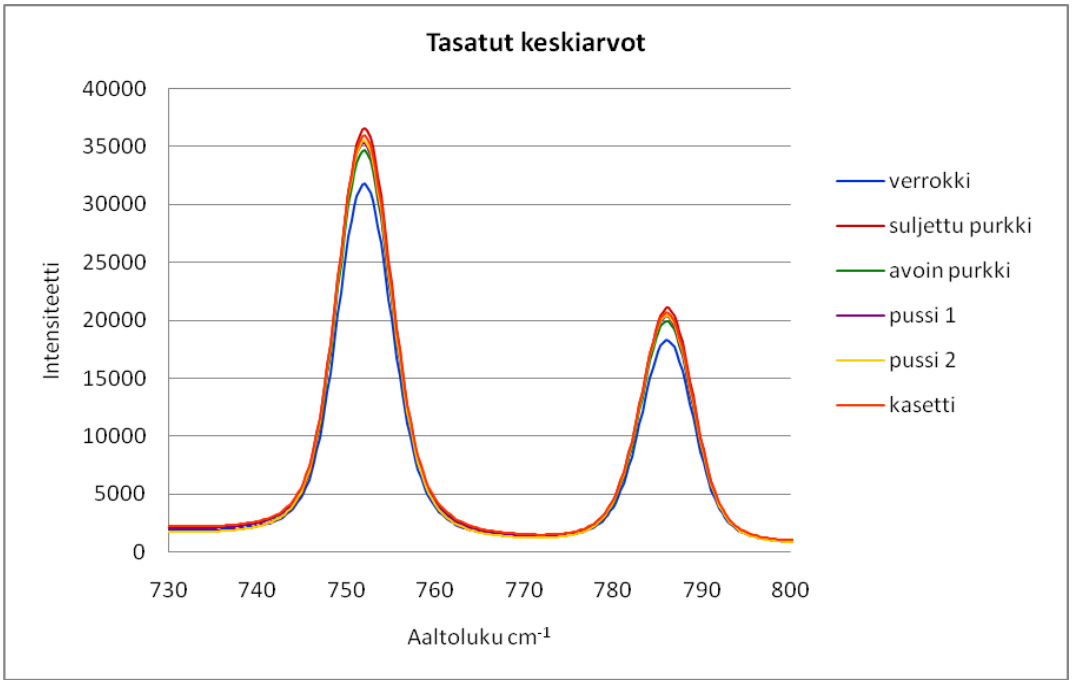
Kaiken kaikkiaan säilyvyystutkimuksen tulosten analysoinnin perusteella huomattiin selkeästi, että kasetti suojaa lääkevalmisteita huonosti kosteudelta. Kasetissa olleet tabletit altistuivat kosteudelle yhtä paljon kuin avoimessa muovipurkissa olleet tabletit. Tutkimuksen tulosten perusteella tablettien kasetissa oloaika tulisi olla mahdollisimman lyhyt etenkin tuotantotilan ilman kosteustason ollessa korkea. Kosteus vaikuttaa murtolujuutta huonontavasti, mikä altistaa herkemmälle rikkoutumiselle. Toinen säilyvyystutkimuksen tuloksista selkeästi ilmi tullut seikka oli, että pussimateriaali II eli uusi materiaali IB-PET suojaa tällä hetkellä käytössä olevaa pussimateriaalia (LD-57) paremmin kosteudelta. Tämä on hyvä ottaa huomioon pussimateriaalin valinnassa.

5.2.2 Raman -spektrometrimittaukset

Raman -spektroskopialla tutkittiin säilyvyystutkimuksen aikana tulleita mahdollisia muutoksia asetyylisalisyylihappotabletin hajoamisessa. Asetyylisalisyylihappo hajoaa salisyylihapoksi, joten Raman -spektristä tarkkailtiin lähinnä muodostuuko spektriin salisyylihapon piikkiä (770 cm^{-1}). Asetyylisalisyylihapon piikkiä ei tutkittu, koska sen intensiteetti voi vaihdella mittauksesta ja tabletista riippuen. Hyvä spektri saatiin Ramanilla integraatioajalla 3 sekuntia, toistoja ei tarvittu. Mittauksessa käytettiin verrokkina huoneenlämmössä ja tavallisessa huoneenkosteudessa säilytettyjä tabletteja. Mittaukset tehtiin 10 tabletista molemmin puolin. Kuvissa 29 ja 30 on kunkin säilytysmuodon 10 tabletin mittausten keskiarvot. Kuvassa 29 on koko Raman -spektri. Kuvassa 30 on normalisoitu (kohdalta 850 cm^{-1}) Raman -spektri alueelta 730 – 800 cm^{-1}. Kuvassa ei näy salisyylihapon piikkiä millään säilytysmuodolla. Joissakin yksittäisissä tablettien mittauksissa näkyi pieni kumpu salisyylihapon kohdalla. Tämän tuloksen perusteella asetyylisalisyylihappo ei hajonnut salisyylihapoksi. Tulos olisi syytä varmistaa tutkimalla tabletit tarkemmalla analyysimenetelmällä, esimerkiksi HPLC:lla. Tutkimuksen voisi tehdä myös jollain toisella asetyylisalisyylihappovalmisteella.



Kuva 29. Säilyvyystutkimuksen Raman -spektrit pisteessä 4 (tutkimuksen viimeinen piste). Kustakin säilytysmuodosta n = 20 (10 tablettia molemmin puolin). Verrokki on huoneenlämmössä ja -kosteudessa säilytetyt tabletit.

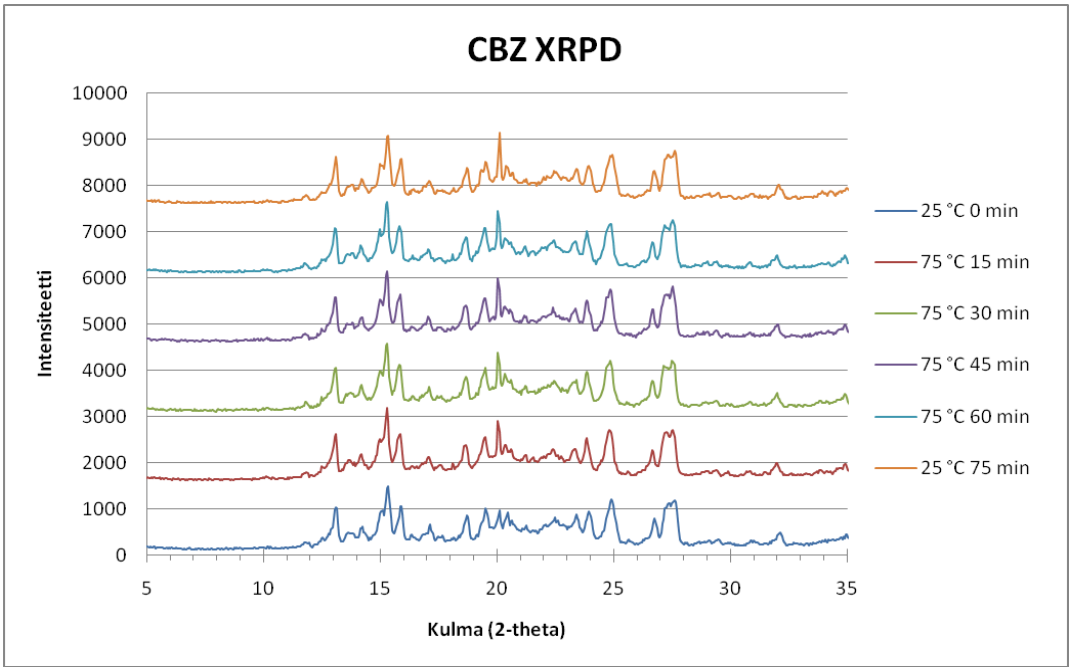


Kuva 30. Säilyvyystutkimuksen Raman -spektrit alueella 730 – 800 cm^{-1}.

Raman -spektrometrimittauksen tulosten perusteella kosteus ei ehdi aiheuttamaan neljän viikon altistumisen aikana asetyylisalisyylihapon hajoamista tableteissa. Vaikka kasetti ei suojaa kosteudelta avointa purkkia paremmin, kosteuden vaikutus ei ole merkittävä. Kasetissa tabletit ovat korkeintaan kahden viikon ajan, joten altistuminen on säilyvyystutkimuksen kestoa lyhyempi. Uuden pussimateriaalin käyttöönottoa on syytä punnita myös kustannusten kannalta, sillä tällä hetkellä käytössä olevan pussimateriaalin kosteudenläpäisevyys ei näytä aiheuttavan lääkeaineen hajoamista valmisteessa. Uuteen pussimateriaaliin vaihtaminen ei tuota merkittävää hyötyä.

5.3 Lämpöherkän lääkeaineen tutkiminen

Murskatun Neutorol 200 mg tabletin jauheröntgendiffraktometritutkimuksessa ei näkynyt merkittäviä muutoksia kiderakenteessa lämmityksen aikana (Kuva 31). Noin kohdassa 20,0 – 20,1° (2θ) on tapahtunut muutos. Lämmityksen aikana piikki on korkeampi ja viimeisen huoneenlämmössä tapahtuneen mittauksen aikainen piikki kaikista mittauksista korkein. Kiderakenne ei kuitenkaan lämmityksen tai jäähdytyksen aikana häviä tai muutu merkittävästi. Saumauslaitteen hohkaama 75 celsiusasteen lämpö annospussiin ei tämän tutkimuksen perusteella aiheuta Neurotol 200 mg -tabletin sisältämän karbamatsepiinin hajoamista.



Kuva 31. Neurotol 200 mg -tabletin röntgendiffraktiokuvaaja.

Karbamatsepiinillä on löydetty olevan ainakin neljä anhydraattista polymorfista muotoa ja yksi dihydraattimuoto (Behme ja Brooke 1991; Grzesiak ym. 2003). Karbamatsepiinidihydraatti on herkkä lämmölle (Kogermann ym. 2008). Neurotol 200 mg ei röntgendiffraktokuvaajan perusteella sisällä karbamatsepiinin dihydraattia. Usean eri tutkimuksen XRPD -kuvaajien perusteella Neurotol 200 mg sisältää karbamatsepiinin polymorfista muotoa III, jonka sulamispiste on noin 174–176 °C (Behme ja Brooke 1991; Rustichelli ym. 2000; Grzesiak ym, 2003; Kogermann ym. 2008; Chieng ym. 2009). Muoto III on stabiili 162 asteeseen asti (Grzesiak ym. 2003). Usean tutkimuksen mukaan muoto III muuttuu muodoksi I noin 170 °C:ssa ja muodon I olevan korkeammissa lämpötiloissa muotoa III stabiilimpi (Behme ja Brooke 1991; Rustichelli ym. 2000; Grzesiak ym. 2003; Kogermann ym. 2008). Saumauslaitteen lämpö on niin alhainen, ettei siitä aiheudu haittaa Neurotol 200 mg -valmisteen karbamatsepiinille. Karbamatsepiinin dihydraattimuodolle 75 celsiusasteen lämpö voi olla haitallinen. Kaupallisissa lääkevalmisteissa käytetään kuitenkin yleensä karbamatsepiinin muotoa III (Rustichelli ym. 2000). Todennäköisesti saumauslaitteen lämmöstä ei ole haittaa muillekaan karbamatsepiinivalmisteille. Murskatun tabletin tutkimuksessa tulosta voi muuttaa tabletin apuaineet. Muita lämpöherkkiä lääkeaineita sisältäviä valmisteita olisi myös syytä tutkia, jotta voitaisiin varmistua lämmön vaikutuksista. Lämpöherkän lääkeaineen tutkimus oli kuitenkin kestoltaan riittävän pitkä, sillä tabletit eivät altistu lämmölle yli tunnin ajan kuin hyvin poikkeuslaatuisissa tapauksissa. Tuotantotilan kosteustaso voi myös vaikuttaa lääkevalmisteen kosteusherkkyyteen (Kogermann ym. 2008), mitä ei huomioitu tässä tutkimuksessa.

5.4 Pohdinta

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella ominaisuuksiltaan annosjakeluun parhaiten soveltuva valmiste rikkoutumisten vähentämiseksi olisi päällystetty, jakouurteeton ja mekaanisesti luja tabletti. Siirtymien kannalta ei selkeitä ominaisuuksia optimaaliselle valmisteelle saatu selvitettyä. Siirtymille altistavia ominaisuuksia ovat suuri koko, päällyste ja soikea muoto. Pyöreä muoto on soikeaa parempi, joskin selkeää eroa ei ole muotojen välillä. Pienet tabletit saattavat helposti jäädä annospussin sisälle pussia

tyhjennettäessä (Tuomaala 2004). Annospussien käyttäjän kannalta pienimmät tabletit eivät ole parhaiten soveltuvia.

Paras valmiste koneelliseen annosjakeluun rikkoutumisten ja siirtymien vähentämiseksi olisi tekniseltä kannalta pienehkö tai keskisuuri, luja, päällystetty ja jakouurteeton tabletti. Päällystetty tabletti olisi parempi, koska päällystättömyys selkeästi altistaa rikkoutumisille. Siirtyneillä tableteilla päällystettä suurempi altistava tekijä on tabletin suuri koko, johon on yhdistetty päällysteellisyys. Siirtymiä oli yhteensä noin puolet vähemmän kuin rikkoutumisia. Toisaalta siirtymien korjaaminen vie enemmän työaikaa, koska virhe vaatii kahden pussin korjaamisen. Siksi sekä siirtymien että rikkoutumisten ehkäiseminen tablettivalinnoilla on tärkeää. Toisaalta valmisteiden valinnassa tulee ottaa huomioon myös muita tekijöitä, kuten valmisteiden hinta. Tämän tutkimuksen tulokset antavat kuitenkin suuntaa valmisteen valinnalle tabletin ominaisuuksien perusteella, jos saman lääkeaineen, vahvuuden ja hinnan suhteen geneerisiä vaihtoehtoja on useita. Kapseleiden soveltuvuutta annosjakeluun tulisi tutkia erikseen ja vertailla kapselien ja tablettien soveltuvuuden eroja annosjakeluun.

Rikkoutumisten ja siirtymien tutkimuksessa verrattiin tablettien erilaisia ominaisuuksia. Rikkoutumisiin ja siirtymiin saattaa vaikuttaa myös lääkevalmisteen kasetin paikka annosjakelukoneessa. Korkeammalla olevilla valmisteilla on pidempi putoamismatka ennen pakkaamista annospussiin. Kasetin paikan vaikutusta ei tässä tutkimuksessa selvitetty systemaattisesti. Eniten rikkoutuneiden ja eniten siirtyneiden paikkoja annosjakelukoneessa kuitenkin tarkasteltiin, eikä yhdenmukaisuuksia huomattu. Valmisteiden kasetin paikka olisi kuitenkin syytä huomioida tulevissa tutkimuksissa ja selvittää, vaikuttaako se rikkoutumisiin tai siirtymiin.

Korjausraporttien seurannan olisi ollut hyvä jatkua koko vuoden ajan puolen vuoden seurantajakson sijaan. Tällöin olisi saavutettu kokonaisvaltaisempi kuva rikkoutumisiin ja siirtymiin vaikuttavista seikoista. Esimerkiksi kosteuden tai lämpötilan vaikutuksista olisi saatu tietoa jokaiselta vuodenajalta ja kuukaudelta. Jatkuva seuranta rikkoutumisista ja siirtymistä ja muista korjausraportteihin kirjattavista virheistä olisi annosjakeluyksikölle kannattavaa tulevaisuudessa. Esimerkiksi kasetin vanhan mallisen

roottorin aiheuttamat valmisteiden suuret siirtymien määrät koneella 1 ja koneella 7 ovat aiheuttaneet paljon lisätyötä korjausten takia syksyn 2009 aikana ja sitä aikaisemminkin. Jos virheitä seurattaisiin jatkuvasti, suuri siirtymien määrä olisi huomattu aiemmin ja löydetty syy nopeammin.

Aika, jonka tabletit ovat annosjakeluprosessissa alkuperäispakkauksensa ulkopuolella, on lyhyt. Alkuperäispakkauksensa ulkopuolella tabletit altistuvat kosteudelle. Korkeintaan neljän viikon aikana tableteille ei tämän tutkimuksen asetyylisalisyylihappotabletille tehtyjen mittausten perusteella ehdi tapahtua kosteuden aiheuttamaa lääkeaineen hajoamista, mikä saattaisi vaikuttaa lääkevalmisteen tehoon. Tämä tutkimus kattaa vain yhden lääkeaineen, joten jatkotutkimusta olisi hyvä tehdä muillakin kosteusherkillä valmisteilla. Jatkotutkimuksissa olisi syytä käyttää myös Raman -spektroskopiaa tarkempaa analyysimenetelmää varmemman tuloksen saamiseksi. Säilyvyystutkimuksen tulosten perusteella kosteudelle altistuminen heikentää tablettien murtolujuutta. Tämä voi aiheuttaa herkemmän rikkoutumisen jakelun aikana. Kosteuden aiheuttama rikkoutumisten määrän kasvu lisää korjausten määrää ja siten työmäärää. Kosteudelle herkimmät valmisteet olisi syytä pitää kasetissa mahdollisimman vähän aikaa, koska kasetti ei suojaa kosteudelta käytännössä ollenkaan. Uuden pussimateriaalin IB-PET:n käyttöönottoa olisi syytä harkita, sillä se näyttää suojaavan kosteudelta paremmin kuin tällä hetkellä käytössä oleva LD-57 -materiaali. Kuitenkin mikäli se on kustannuksiltaan huomattavasti kalliimpi, ei saavutettava hyöty ole kustannusten arvoinen. Neljän viikon enimmäissäilytysaikana kosteus ei ehdi aiheuttaa lääkeaineen hajoamista nykyisessäkään pussimateriaalissa säilytetyissä tableteissa. Björkholmin (2010) tutkimuksessa hoitohenkilöstön kokemusten mukaan annospussit repesivät helposti. Uuden pussimateriaalin kestävyyttä voisi tutkia ja harkita sen käyttöönottoa myös käytettävyyden kannalta. Toisaalta pussien liian helppo repeäminen voi olla avaamistekniikasta kiinni, mihin auttaa kouluttaminen oikeaan avaamistapaan.

Parhain ratkaisu kosteuden mahdollisesti aiheuttamiin ongelmiin olisi tuotantotilojen ilman kosteustasapainon säätelyn mahdollistaminen. Tämän tutkimuksen seurantajakson perusteella annosjakelun tuotantotilojen ja tarkastustilojen ilman kosteuden säätö olisi

tärkeää. Korkea tuotantotilojen ilman kosteustaso näyttää altistavan valmisteiden rikkoutumisille ja alhainen kosteustaso siirtymille. Optimaalinen ilman kosteustaso olisi tämän tutkimuksen perusteella noin 30 - 40 % RH.

Tutkimuksen tulosten mukaan saumauslaitteen lämpö, jolle valmisteet saattavat altistua koneellisen annosjakelun aikana korkeintaan tunnin ajan, ei aiheuta muutoksia tutkitun valmisteen karbamatsepiinissä. Tutkittu valmiste ei kuitenkaan sisältänyt lämpöherkintä karbamatsepiinin muotoa, joten muita lämpöherkkiä lääkeaineita olisi syytä tutkia jatkossa. Kosteus saattaa vaikuttaa lämpöherkkyyteen, joten sen vaikutus kannattaa ottaa huomioon jatkotutkimuksissa lämpöherkkyydestä. Lääkevalmisteen polymorfinen muoto on hyvä olla tiedossa, jos lämpöherkkyystutkimuksia ei ole tehty. Toiset polymorfiset muodot ovat toisia herkempiä lämmölle.

Kosteus- ja lämpöherkkyyden lisäksi voisi olla syytä tutkia lääkevalmisteiden valoherkkyyttä annospusseissa, mitä ei tässä tutkimuksessa tehty. Monien lääkevalmisteiden alkuperäispakkaukset ovat tabletteja valolta suojaavia. Sekä vanha että uusi pussimateriaali on läpinäkyvää. Espoonlahden apteekin annosjakeluyksikön asiakkailla on kuitenkin annospusseille suojakotelo, joka suojaa pusseja valolta. Pussit altistuvat valolle lähinnä tarkistusta odottaessa ja tarkistuksen aikana. Mikäli asiakkaat säilyttävät annospusseja oikein pahvisessa kotelossa, todennäköisyys valolle herkistymiselle on pieni. Tämän vuoksi valoherkkyyttä ei tässä tutkimuksessa otettu huomioon. Asiakkaille olisi kuitenkin syytä painottaa valolta suojaamisen tärkeyttä. Valoherkkyystutkimukset tulevat vuoden 2011 alusta voimaan tulevan määräyksen myötä pakollisiksi annosjakelupakkauksille Suomessa (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean määräysluonnos 4/2010).

Tutkimuksen tavoitteena oli löytää koneellisen annosjakelun kannalta tablettien kriittiset farmaseuttiset ja mekaaniset ominaisuudet. Samalla oli tarkoitus selvittää lääkkeiden valmistajilta kysyttävissä olevat seikat, joiden perusteella valmisteen soveltuvuutta annosjakeluun voitaisiin arvioida teoreettisesti. Tärkeitä tablettivalmisteen koneelliseen annosjakeluun vaikuttavia valmisteominaisuuksia ovat murtolujuus (erilaisissa ilman kosteuksissa), valmisteen koko, jakouurre (molemmin puolin vai vain

toisella puolen) sekä se, onko tabletti päällystetty. Lisäksi valmistajalta olisi hyvä saada selvitykset lääkevalmisteen säilyvyydestä alkuperäispakkauksen ulkopuolella, missä olosuhteissa lääkevalmistetta tulisi (alkuperäispakkauksen ulkopuolella) säilyttää sekä valmisteen kosteus-, valo- ja lämpöherkkyydestä. Lämpöherkkyydestä tehtyihin tutkimustietoihin olisi liitettävä tiedot tutkimusten aikaisista tilojen kosteustasoista. Lääkeaineen valmisteessa käytetty polymorfinen muoto olisi tärkeä tieto, etenkin jos tutkimuksia lämpöherkkyydestä ei ole tehty.

Annosjakelua edistävien tablettiominaisuuksien lisäksi tämä tutkimus antoi lisää tietoa jatkotutkimuksia vaativista aiheista. Valmisteiden säilyvyyttä tulee tutkia alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Lyhytaikaisten alkuperäispakkauksen ulkopuolisten säilyvyystutkimusten perään on kuulutettu jo 1990-luvun alkupuolelta lähtien (esim. Walker 1992). Tähän ovat viranomaisetkin nyt puuttuneet, ja ensi vuoden alusta Suomessa vaaditaan lääkevalmisteiden annosjakelupakkauksille säilyvyystutkimukset alkuperäispakkauksen ulkopuolella (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean määräysluonnos 4/2010). Lisäksi vaaditaan tutkimukset valoherkkyydestä. Tämä luonnos määräyksen muutoksesta tulee todelliseen tarpeeseen ja on suuri harppaus annosjakelulle. Ilmeisesti säilyvyys- ja valoherkkyystutkimukset eivät ole kuitenkaan edellytys valmisteen hyväksymiseksi koneelliseen annosjakeluun, kuten Ruotsissa ja Tanskassa (Lægemiddel styrelsen 2010; Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling 2010:9). Nähtäväksi jää, kuinka moni myyntiluvan haltija liittää myyntilupahakemukseensa annosjakelupakkauskoon hakemuksen tai tekee valmisteelleen tuotelaajennuksen annosjakelupakkauskoolle ja kuinka pian määräyksen muutoksen voimaantulon jälkeen. Toivottavasti mahdollisimman moni ja mahdollisimman nopealla aikataululla.

Koneellisessa annosjakelussa on tärkeintä saavuttaa tuotteen säilyvyys turvallisena ja tehokkaana loppukäyttäjälle eli annosjakelun asiakkaalle. Viranomaiset ovat nyt kiinnittäneet tähän huomiota, joten lääkkeiden valmistajat osallistuvat säilyvyyden takaamiseen. Koneellisen annosjakelun prosessin optimoimiseksi on tärkeää kiinnittää huomiota myös valmisteiden käytettävyyteen. Koska kosteus näyttää olevan selkeä ongelma, tähän tulee kiinnittää huomiota. Mikäli tuotantotilojen kosteustasoa ei pystytä

säätelemään, olisi syytä pitää valmisteiden kaseteissa oloaika mahdollisimman lyhyenä purkamalla tabletit kasetteihin mahdollisimman lähellä koneen ajoa erityisesti ilman kosteustason ollessa korkea. Vähemmän jaeltuja valmisteita tulisi purkaa kasetteihin vain esimerkiksi päivän tarve kerrallaan.

6 YHTEENVETO

Koneellinen annosjakelu on enenevissä määrin käytössä oleva menetelmä lääkkeiden turvalliseen, nopeaan ja hygieeniseen jakeluun. Koska menetelmä on uusi, sen toimintaa ei ole ehditty tutkia kovin paljoa. Tehdyt tutkimukset käsittelevät lähinnä koneellisen annosjakelun kustannusvaikutuksia sekä potilaiden, hoitajien, lääkäreiden ja farmasistien kokemuksia annosjakelusta.

Koneelliseen annosjakeluun liittyvä lainsäädäntö on ollut Suomessa hyvin vähäistä, mutta sitä on parhaillaan säädetty tarkemmaksi. Lainsäädännön myötä koneellisesta annosjakelusta tulee ohjeistetumpaa ja valvotumpaa. Tähän asti ongelmana ovat olleet puutteelliset tiedot lääkevalmisteiden säilyvyydestä alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Annosjakelua on tehty tietämättä olosuhteiden vaikutuksista lääkevalmisteeseen, joka on ilman pakkauksen tuomaa suojaa. Vaikka lääkevalmisteet ovat annosjakelun yhteydessä pois alkuperäispakkauksestaan vain lyhyen aikaa, korkeintaan neljä viikkoa, on esimerkiksi ilman kosteuden ja valon mahdollisesti aiheuttamat muutokset valmisteen tehoon syytä tutkia. Koneelliseen annosjakeluun liittyen huomioitavaa on myös ilman korkean kosteustason aiheuttama tablettien murtolujuuden heikkeneminen annosjakelukoneen kaseteissa säilytyksen aikana. Tämä altistaa suuremmalle rikkoutumisten määrälle annosjakeluprosessin aikana. Rikkoutumiset ja muut korjattavat virheet aiheuttavat lisätyötä annosjakeluyksikön työntekijöille ja hidastavat muita toimintoja. Ilman kosteustaso olisi syytä säädellä tai huomioida sen vaikutukset kosteustason ollessa korkea ja esimerkiksi purkaa valmisteet kasetteihin mahdollisimman lähellä jakelun ajankohtaa. Optimaalinen kosteustaso olisi tutkimuksen perusteella koneellisen annosjakelun tuotantotiloissa noin 30 – 40 % RH.

Annospussien korjattavista virheistä suuri osa on valmisteiden rikkoutumisia ja siirtymiä. Niiden määrää voidaan pyrkiä vähentämään annosjaeltavien valmisteiden valinnalla. Koneellisessa annosjakelussa on valikoiman oltava edullisimpien lääkevalmisteiden joukosta, mutta nykyisin monista valmisteista on useita edullisia geneerisiä vaihtoehtoja. Näistä optimaalisimmat ominaisuudet omaavan valmisteen valitsemalla rikkoutumisten ja siirtymien ja siten korjausten määrää voidaan vähentää. Tämän tutkimuksen perusteella optimaalinen tablettivalmiste koneelliseen annosjakeluun on pienehkö tai keskisuuri, luja, päällystetty ja jakouurteeton. Nämä ominaisuudet voidaan selvittää lääkkeen valmistajalta ja päätellä niiden pohjalta valmisteen soveltuvuutta koneelliseen annosjakeluun.

Lainsäädännön tarkentamisen myötä lääkkeiden valmistajien vastuu kasvaa annosjakeluun liittyen. Ensi vuoden alusta Suomessa voimaan tulevien määräysten mukaan valmistajien on tehtävä valmisteilleen tutkimukset kosteus- ja valoherkkyydestä alkuperäispakkauksen ulkopuolella. Täten annosjakelusta saadaan turvallisempaa asiakkaalle, kun osataan välttää annosjakeluun soveltumattomia valmisteita.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Adams A, Hoover MT, Arrington B, Young G: FACTSS: Failure analysis chart for troubleshooting septic systems. Haettu internetistä 19.1.2010: http://www.deh.enr.state.nc.us/dtraining/InternFACTSS.PDF

Ahlneck C, Zografi G: The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in solid state. Int J Pharm 62: 87-95, 1990

Airaksinen S, Karjalainen M, Shevchenko A, Westermarck S, Leppänen E, Rantanen J, Yliruusi J: Role of water in the physical stability of solid dosage formulations. J Pharm Sci 94 (10): 2147-2165, 2005

Allison JG, Dansereau RJ, Sakr A: The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. Int J Pharm 221: 49-56, 2001

Aulton ME: Dosage form design and manufacture: Tablets and compaction kirjassa Pharmaceutics: the science of dosage form design s. 422-423, 2. painos. Churchill Livingstone, 2002

Barker KN, Bates DW, Flynn EA, Mikeal RL, Pepper GA: Medication errors observed in 36 health care facilities. Arch Intern Med 162: 1897-1903, 2002

Bechard SR, Quraishi O, Kwong E: Film coating: effect of titanium dioxide concentration and film thickness on the photostability of nifedipine. Int J Pharm 87: 133-139, 1992

Behme RJ, Brooke D: Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of carbamazepine that undergoes multiple-phase changes during differential scanning calorimetry analysis. J Pharm Sci 80 (10): 986-990, 1991

Björkholm KH: ANJA -lääkejakelu työntekijöiden kokemana Vaasassa: Tarkastelun kohteena toimivuus, turvallisuus ja moniammatillinen yhteistyö (Opinnäytetyö, Vaasan ammattikorkeakoulu), 2010

Bohand X, Aupée O, Le Garlantezec P, Mullot H, Lefeuvre L, Simon L: Medication dispensing errors in a French military hospital pharmacy. Pharm World Sci 31: 432-438, 2009

Bult K: Uusi teknologia avaa tietä kliiniselle farmasialle. Semina 13-14: 21-23, 1992

Castellani S, Grasso A, O´Neill J, Roulland F: Designing technology as an embedded resource for troubleshooting. Computer Supported Cooperative Work 18: 199-227, 2009

Chan K, Swinden J, Donyai P: Pilot-study of the short-term physico-chemical stability of atenolol tablets stored in multi-compartment compliance aid. EJHP Sci 13 (3): 60-66, 2007

Chieng N, Hubert M, Saville D, Rades T, Aaltonen J: Formation kinetics and stability of carbamazepine-nicotinamide cocrystals prepared by mechanical activation. Am Chem Sos 9 (5): 2377-2386, 2009

Church C, Smith J: How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? Pharm J 276 (21):75-81, 2006

Curtis MJ: Troubleshooting pharmacological and toxicological methods. J Pharmacol Toxicol Methods 61: 65-66, 2010

Dalton CR, Hancock BC: Processing and storage effects on water sorption by some model pharmaceutical solid dosage formulations. Int J Pharm 156 (2): 143-151, 1997

Donyai P: Quality of medicines stored together in multi-compartment compliance aids. J Clin Pharm Ther 35 (5): 533-543, 2010

Fennomed Oy 4/2006: Pharmaca Fennica (FiMnet tietokannat): Linatil tabletit selosteosa. Haettu internetistä 30.10.2010

Food and Drug Administration (FDA): 21 CFR 211.137: Expiration dating. Haettu internetistä 3.11.2010: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.137

Glass BD, Haywood A, Llevelyn V, Mangan M: Compliance aids and medicine stability: New evidence of quality assurance. Curr Drug Saf 4 (1): 74-78, 2009 (a)

Glass B, Mangan M, Haywood A: Prochlorperazine tablets repackaged into dose administration aids: can the patient be assured of quality? J Clin Pharm Ther 34: 161-169, 2009 (b)

GlobalFactories: Medicin detection machine 3 series. Haettu 24.8.2010 internetistä: http://www.globalfactories.nl/index.php?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=31

Grzesiak AL, Lang M, Kim K, Matzger AJ: Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. J Pharm Sci 93 (11): 2260-2271, 2003

HE 94/2010: Hallituksen esitys Eduskunnalle laiksi lääkelain ja apteekkimaksusta annetun lain muuttamisesta

Heikari L: Lääkkeiden koneellinen annosjakelu. PowerPoint -esitys Vanhustyön avopalveluohjaajille 17.3.2006. Haettu Internetistä 24.4.2010: http://www.koskeverkko.fi/public/download.aspx?ID=14643&GUID=%7BABF105A6-49F5-48BA-BE0B-B3B2FB25C673%7D

Herborg H, Haugbølle LS, Lee A: Automated dose dispensing in Danish primary health care - a technology under construction. Pharm Pract 6 (2): 103-112, 2008

Honkanen O: VS: Muutama kysymys [sähköpostiviesti]. Vastaanottaja Iida Palttala. Lähetetty 13.7.2010.

ICH Harmonised tripartite guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). ICH Steering committee 2003. Haettu internetistä 12.10.2010: http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA419.pdf

Kahra A, Marttila-Lehto R: Potilaskohtainen lääkejakelu sairaala-apteekin palveluna. Dosis 7 (2): 106-113, 1991

Karjalainen M, Airaksinen S, Rantanen J, Aaltonen J, Yliruusi J: Characterization of polymorphic solid-state changes using variable temperature X-ray powder diffraction. J Pharmaceut Biomed 39: 27-32, 2005

Klein EG, Santora JA, Pascale PM, Kitrenos JG: Medication cart-filling time, accuracy, and cost with an automated dispensing system. Am J Hosp Pharm 51(1): 1193-1196, 1994

Kogermann K, Aaltonen J, Strachan C, Pöllänen K, Heinämäki J, Yliruusi J, Rantanen Jukka: Establishing quantitative in-line analysis of multible solid-state transformations during dehydration. J Pharm Ski 97 (11): 4983-4999, 2008

Kommanaboyina B, Rhodes CT: Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. Drug Dev Ind Pharm 25 (7): 857-868, 1999

Kortagere S, Ekins S: Troubleshooting computational methods in drug discovery. J Pharmacol Toxicol Methods 61: 67-75, 2010

Larsen AB, Haugbølle LS: The impact of an automated dose-dispensing scheme on user compliance, medication understanding, and medication stockpiles. Res Social Adm Pharm 3: 265-284, 2007

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-R, Isoaho R: Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. J Clin Pharm 55: 809-817, 2002

Lintner C: Stability of pharmaceutical products. Kirjassa Remington´s Pharmaceutical Sciences. Toim. Gennaro AR, Chase GD, Gibson MR, Granberg CB, Harvey SC, King RE, Martin AN, Medwick T, Swinyard EA, Zinc GL, Philadelphia college of pharmacy and science, 1985

Liu AX: Firewall policy verification and troubleshooting. Comput Networks 53: 2800-2809, 2009

Lægemiddel styrelsen: Application for extended storage period in connection with dose dispensing 2010 b. Haettu internetistä 2.11.2010:
http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=2281

Lægemiddel styrelsen: Approval of packaging for dose dispensing of medicinal products 2010 c. Haettu internetistä 2.11.2010: http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=2282

Lægemiddel styrelsen: Liste over dosisdispenserede lægemidler 2010 a. Haettu internetistä 27.10.2010:
http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=1074

Läkemedelsverket: Läkemedelsverkets författningssamling: Läkemedelsverkets föreskrifter om maskinell dosverksamhet (LVFS 2010:9) 2010. Haettu internetistä 27.4.2010: http://www.lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2010_9.pdf

Läkemedelsverket: Svensk läkemedelsstandard 2009.2: Dosverksamhet, endos och jourdos. Haettu internetistä 28.4.2010: http://www.lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/SLS/SLS%202009.2/Dosverksamhet%20endos%20och%20jourdos.pdf

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean määräysluonnos 4/2010: Lääkevalmisteen myyntiluvan ja rekisteröinnin hakemista ja ylläpitämistä koskevan määräyksen 1/2009 muuttaminen

Lääkelaitoksen määräys 4/2006: Apteekkien lääkevalmistus

Lääkelaki 395/1987 2 luku

Mallinnuskurssi 2003: Mallit ja data. Heikki Haarion PowerPoint -kalvot. Haettu internetistä 18.10.2010: http://alpha.cc.tut.fi/mallinnus/materiaali/mallitjadata/mallidata.pdf

Mattila B: Potilaalle tapahtuva lääkkeiden annosjakelu apteekin palveluna. Suomen apteekkarilehti 79 (3): 115-119, 1990

Medicin på kredit och i påse: Apotekets delbetalningssystem och dosdispenseringsverksamhet. Riksförsäkringsverket Anser 2001:6

Nakai K, Yamamoto N, Kamei M, Fujita M: The effect of one-dose package on medication adherence for the elderly care in Japan. Pharm Pract 7 (1): 59-62, 2009

Niro Pharma Systems: Current issues and troubleshooting fluid bed granulation. Pharm Tech Europe 5, 1998

Nunney JM, Raynor DKT: How are multi-compartment compliance aids used in primary care? Pharm J 267: 784-789, 2001

Pedersen M: Tablet tooling: Design, maintenance and troubleshooting. Pharm Tech Europe 11 (2): 22-28, 1999

Peura S: Koneellinen annosjakelu käynnistyy pian. Apteekkari 90 (11): 12-13, 2001

Prescott JK, Garcia TP: A solid dosage and blend content uniformity troubleshooting diagram. Pharm Tech North America 25 (3): 68-78, 2001

Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini MC, Ficarra R, Tommasini S: Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. J Pharm Biomed Anal 23: 41-54, 2000

Saikkonen E-L: Koneellisen annosjakelun vaikutukset lääkekustannuksiin. KELA Sosiaali- ja terveysturvan selosteita 29/2003, Helsinki 2003

Sairausvakuutuslaki 5 luku 10 § (28.11.2008/770)

Shibata H: Problem solving: Definition, terminilogy, and patterns. Haettu internetistä 13.11.2009: http://www.mediafrontier.com/Article/PS/PS.htm

Specifications of IB-PET packing paper. Tosho, Inc. Tokyo, Japan 2009

Specifications of LD-57 packing paper. Tosho, Inc. Tokyo, Japan 2002

Sproull B: Process problem solving: a guide for maintenance and operations teams. Productivity Press, New York 2001

Suomen Apteekkariliitto: Lääkkeet annospusseissa apteekeista (esite). Painettu 9/2006. Haettu internetistä 19.5.2010: http://www.apteekkari.net/Documents/Annosjakelupalvelu.pdf

Suomen Apteekkariliitto: Kuva-apteekki: Annospussinauha. Haettu internetistä 6.9.2010: http://www.kuva-apteekki.fi/index.cfm?/imageDetails_FN&imgid=25022265

Taylor LS, Langkilde FW: Evaluation of solid-state forms present in tablets by Raman spectroscopy. J Pharm Sci 89 (10): 1342-1353, 2000

Tsarouhas PH: Classification and calculation of primary failure modes in bread production line. Reliab Eng Syst Safe 94: 551-557, 2009

Tuomaala K: Koneellisen annosjakelupalvelun aloitus apteekissa ja palvelutalossa (Projektityö, Kuopion yliopiston koulutus- ja kehittämiskeskus), 2004

Viikilä J: Työntekijöiden ja asiakkaiden kokemuksia koneellisesta lääkkeiden annosjakelusta Pyhäjärven kotihoidossa ja palvelukeskuksessa (Opinnäytetyö, Diakonia-ammattikorkeakoulu), 2009

Wang C, Vickers TJ, Mann CK: Direct assay and shelf-life monitoring of aspirin tablets using Raman spectroscopy. J Pharm Biomed Anal 16 (1): 87-94, 1997

Walker R: Stability of medicinal products in compliance devices. Pharm J 248 (25): 124-126, 1992

Xana-4001U2 Operating manual 3rd Edition, Tosho INC, 2007

LIITE 1

Rikkoutumisten määrät (yllä) ja prosentuaaliset osuudet kokonaisjakelumäärästä (alla) (6kk)

	kone 1	kone 2	kone 3	kone 4	kone 5	kone 6	kone 7	kone 8	kone 9
heinäkuu	103	82	122	68	78	96	89	0	0
elokuu	66	89	94	61	59	62	116	61	5
syyskuu	49	52	68	80	54	97	53	65	77
lokakuu	67	49	42	56	54	63	85	51	59
marraskuu	69	39	27	43	60	69	87	64	54
joulukuu	54	63	67	63	65	86	78	62	47

	heinäkuu	elokuu	syyskuu	lokakuu	marraskuu	joulukuu
R1	0,0178	0,0888	0,0800	0,0533	0,0089	0,0711
R2	0,1834	0,0507	0,0217	0,0000	0,0000	0,0000
R3	0,0464	0,1822	0,0795	0,0265	0,0099	0,0662
R4	0,0247	0,0247	0,0493	0,0176	0,0141	0,0176
R5	0,0150	0,0501	0,0250	0,0100	0,0601	0,0501
R6	0,0064	0,0064	0,0191	0,0829	0,0383	0,0956
RS7	0,0080	0,0168	0,0046	0,0029	0,0011	0,0006
R8	0,0038	0,0074	0,0058	0,0023	0,0024	0,0012
R9	0,0234	0,0039	0,0156	0,0000	0,0351	0,0195
R10	0,3479	0,2846	0,2372	0,2214	0,3163	0,4269

LIITE 2

Siirtymien määrät (yllä) ja prosentuaaliset osuudet kokonaisjakelumäärästä (alla) (6 kk)

	kone 1	kone 2	kone 3	kone 4	kone 5	kone 6	kone 7	kone 8	kone 9
heinäkuu	56	44	17	54	32	41	48	0	0
elokuu	33	31	14	13	15	30	50	42	5
syyskuu	57	47	33	20	21	26	85	28	17
lokakuu	49	31	16	15	25	25	49	8	12
marraskuu	70	28	12	19	33	27	10	24	10
joulukuu	51	46	20	48	45	51	14	21	23

	heinäkuu	elokuu	syyskuu	lokakuu	marraskuu	joulukuu
S1	0,0000	0,0000	0,0000	0,0093	0,0372	0,0279
S2	0,0271	0,0271	0,0541	0,0541	0,0000	0,0271
S3	0,0248	0,0000	0,0496	0,0000	0,0000	0,0000
S4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0032	0,0192
S5	0,0140	0,0208	0,0344	0,0185	0,0054	0,0059
S6	0,0434	0,0242	0,0343	0,0272	0,0141	0,0353
RS7	0,0189	0,0050	0,0105	0,0080	0,0151	0,0071
S8	0,0000	0,0248	0,0496	0,0000	0,0000	0,0000
S9	0,0000	0,0019	0,0019	0,0056	0,0371	0,1114

LIITE 3

Tarjotinjakelun rikkoutumisten (yllä) ja siirtymien (alla) määrät

	kone 1	kone 2	kone 3	kone 4	kone 5	kone 6	kone 7	kone 8	kone 9
heinäkuu	23	14	2	13	13	9	9	0	0
elokuu	0	1	6	1	5	5	6	9	0
syyskuu	1	6	2	2	12	6	1	6	7
lokakuu	2	0	4	2	3	1	8	1	1
marraskuu	1	4	1	1	1	2	1	2	2
joulukuu	1	0	3	2	2	3	4	2	7

	kone 1	kone 2	kone 3	kone 4	kone 5	kone 6	kone 7	kone 8	kone 9
heinäkuu	10	19	3	3	3	2	4	0	0
elokuu	3	12	0	5	2	3	5	6	1
syyskuu	11	18	4	2	7	3	1	1	4
lokakuu	12	15	1	6	1	3	2	1	2
marraskuu	14	14	3	1	1	0	1	5	2
joulukuu	24	16	3	2	1	4	4	0	3

LIITE 4

Säilyvyystutkimuksen tulokset

MASSA (g)

	suljettu	avoin	pussi 1	pussi 2	kasetti
0.piste	0,1537 ± 0,0021	0,1537 ± 0,0021	0,1537 ± 0,0021	0,1537 ± 0,0021	0,1537 ± 0,0021
1.piste	0,1528 ± 0,0017	0,1541 ± 0,0022	0,1561 ± 0,0021	0,154 ± 0,002	0,1565 ± 0,0014
2.piste	0,1537 ± 0,0018	0,1555 ± 0,002	0,1557 ± 0,0016	0,1538 ± 0,0019	0,1569 ± 0,0017
3.piste	0,1543 ± 0,0022	0,1543 ± 0,0018	0,1577 ± 0,0017	0,1548 ± 0,0026	0,1569 ± 0,0022
4.piste	0,1538 ± 0,0022	0,1557 ± 0,0012	0,1568 ± 0,0022	0,1556 ± 0,0011	0,1565 ± 0,0028

KORKEUS (mm)

	suljettu	avoin	pussi 1	pussi 2	kasetti
0.piste	2,2083 ± 0,042	2,2083 ± 0,042	2,2083 ± 0,042	2,2083 ± 0,042	2,2083 ± 0,042
1.piste	2,2058 ± 0,027	2,2477 ± 0,04	2,2389 ± 0,022	2,2085 ± 0,031	2,2496 ± 0,024
2.piste	2,229 ± 0,036	2,2709 ± 0,041	2,2393 ± 0,022	2,2077 ± 0,029	2,2524 ± 0,023
3.piste	2,2351 ± 0,035	2,25 ± 0,028	2,2627 ± 0,024	2,2283 ± 0,044	2,2724 ± 0,031
4.piste	2,2283 ± 0,03	2,2772 ± 0,023	2,2708 ± 0,032	2,2442 ± 0,025	2,2702 ± 0,037

HALKAISIJA (mm)

	suljettu	avoin	pussi 1	pussi 2	kasetti
0.piste	8,1364 ± 0,019	8,1364 ± 0019	8,1364 ± 0019	8,1364 ± 0019	8,1364 ± 0019
1.piste	8,1263 ± 0,015	8,2176 ± 0,032	8,1786 ± 0,011	8,139 ± 0,012	8,197 ± 0,016
2.piste	8,1196 ± 0,0065	8,2128 ± 0,013	8,1971 ± 0,015	8,1435 ± 0,012	8,2097 ± 0,01
3.piste	8,1224 ± 0,0083	8,236 ± 0,013	8,192 ± 0,01	8,1534 ± 0,011	8,2277 ± 0,018
4.piste	8,1288 ± 0,0098	8,247 ± 0,018	8,2242 ± 0,016	8,1686 ± 0,013	8,242 ± 0,012

MURTOLUJUUS (N)

	suljettu	avoin	pussi 1	pussi 2	kasetti
0.piste	50,1 ± 3,8	50,1 ± 3,8	50,1 ± 3,8	50,1 ± 3,8	50,1 ± 3,8
1.piste	49,6 ± 2,6	29,9 ± 2,8	38,2 ± 3,9	47 ± 2,5	32,7 ± 4,8
2.piste	55,8 ± 3,4	31,3 ± 4,9	37,1 ± 3,2	41,6 ± 6,3	30,9 ± 4,3
3.piste	50,2 ± 4,3	26,9 ± 3,0	37,8 ± 3,1	37,7 ± 4,5	30,4 ± 4,8
4.piste	47,9 ± 5,5	26,8 ± 2,3	32,5 ± 3,2	39,9 ± 4,2	25,8 ± 3,8

FRIABILITEETTI (%)

	suljettu	avoin	pussi 1	pussi 2	kasetti
0.piste	0,694	0,694	0,694	0,694	0,694
1.piste	0,763	0,876	0,655	0,708	0,847
2.piste	0,792	0,912	0,724	0,667	0,729
3.piste	0,804	0,930	0,664	0,637	0,745
4.piste	0,747	0,981	0,868	0,702	0,773

LIITE 5

Säilyvyystutkimuksen tulosten tilastollinen vertailu

massa		**TUKEY**				
	Anova: Single Factor	suljettu ja avoin	suljettu ja pussi 1	suljettu ja pussi 2	suljettu ja kasetti	avoin ja pussi 1
1. piste	0,000277246	0.553	0.003	0.627	0.001	0.150
2. piste	0,000805994	0.184	0.111	1.000	0.002	0.999
3. piste	0,001005993	1.000	0.008	0.985	0.066	0.008
4. piste	0,016881247	0.233	0.014	0.283	0.034	0.739
		avoin ja pussi 2	avoin ja kasetti	pussi 1 ja pussi 2	pussi 1 ja kasetti	pussi 2 ja kasetti
		1.000	0.054	0.118	0.990	0.040
		0.231	0.419	0.144	0.572	0.003
		0.985	0.066	0.031	0.917	0.198
		1.000	0.900	0.672	0.997	0.854

korkeus		**TUKEY**				
	Anova: Single Factor	suljettu ja avoin	suljettu ja pussi 1	suljettu ja pussi 2	suljettu ja kasetti	avoin ja pussi 1
1. piste	0,001463264	0.021	0.106	1.000	0.015	0.962
2. piste	0,000692819	0.033	0.946	0.549	0.456	0.174
3. piste	0,024572539	0.851	0.350	0.991	0.104	0.910
4. piste	0,002274306	0.006	0.021	0.757	0.024	0.989
		avoin ja pussi 2	avoin ja kasetti	pussi 1 ja pussi 2	pussi 1 ja kasetti	pussi 2 ja kasetti
		0.036	1.000	0.161	0.926	0.025
		0.001	0.675	0.174	0.879	0.020
		0.589	0.559	0.156	0.965	0.036
		0.116	0.985	0.288	1.000	0.309

halkaisija		**TUKEY**				
	Anova: Single Factor	suljettu ja avoin	suljettu ja pussi 1	suljettu ja pussi 2	suljettu ja kasetti	avoin ja pussi 1
1. piste	7,16204E-15	0.000	0.000	0.546	0.000	0.000
2. piste	1,72812E-24	0.000	0.000	0.000	0.000	0.030
3. piste	1,54385E-25	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
4. piste	1,64385E-24	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006
		avoin ja pussi 2	avoin ja kasetti	pussi 1 ja pussi 2	pussi 1 ja kasetti	pussi 2 ja kasetti
		0.000	0.111	0.000	0.190	0.000
		0.000	0.974	0.000	0.121	0.000
		0.000	0.571	0.000	0.000	0.000
		0.000	0.930	0.000	0.048	0.000

murtolujuus		**TUKEY**				
	Anova: Single Factor	suljettu ja avoin	suljettu ja pussi 1	suljettu ja pussi 2	suljettu ja kasetti	avoin ja pussi 1
1. piste	6,38091E-18	0.000	0.000	0.447	0.000	0.000
2. piste	5,75531E-16	0.000	0.000	0.000	0.000	0.051
3. piste	6,58226E-16	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
4. piste	8,45237E-17	0.000	0.000	0.001	0.000	0.020
		avoin ja pussi 2	avoin ja kasetti	pussi 1 ja pussi 2	pussi 1 ja kasetti	pussi 2 ja kasetti
		0.000	0.372	0.000	0.007	0.000
		0.000	1.000	0.199	0.031	0.000
		0.000	0.309	1.000	0.002	0.002
		0.000	0.980	0.001	0.004	0.000